



**RAT DER
EUROPÄISCHEN UNION**

**Brüssel, den 19. Juli 2012 (20.07)
(OR. en)**

12751/12

**Interinstitutionelles Dossier:
2012/0192 (COD)**

**PHARM 60
SAN 176
MI 508
COMPET 513
CODEC 1946**

VORSCHLAG

der Europäischen Kommission
vom 17. Juli 2012

Nr. Komm.dok.: COM(2012) 369 final

Betr.: Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG

Die Delegationen erhalten in der Anlage den mit Schreiben von Herrn Jordi AYET PUIGARNAU, Direktor, an den Generalsekretär des Rates der Europäischen Union, Herrn Uwe CORSEPIUS, übermittelten Vorschlag der Europäischen Kommission.

Anl.: COM(2012) 369 final



EUROPÄISCHE KOMMISSION

Brüssel, den 17.7.2012
COM(2012) 369 final

2012/0192 (COD)

Vorschlag für eine

VERORDNUNG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES

**über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie
2001/20/EG**

(Text von Bedeutung für den EWR)

{SWD(2012) 200 final}

{SWD(2012) 201 final}

BEGRÜNDUNG

1. HINTERGRUND DES VORSCHLAGS

Klinische Prüfungen im Sinne der Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln¹ sind Untersuchungen von Arzneimitteln bei Anwendung am Menschen, die nicht im Rahmen der normalen klinischen Praxis sondern auf der Grundlage eines Prüfplans stattfinden.

Klinische Prüfungen werden in vielen verschiedenen Zusammenhängen durchgeführt. Anträge auf Zulassung von Arzneimitteln und Veröffentlichungen in medizinischen Fachzeitschriften beruhen auf im Rahmen klinischer Prüfungen gewonnenen Daten. Klinische Prüfungen sind daher unentbehrlicher Bestandteil der klinischen Forschung, die ihrerseits für die Entwicklung von Arzneimitteln und die Verbesserung medizinischer Behandlungen unerlässlich ist. Ohne klinische Prüfungen gäbe es keine neuen Arzneimittel, keine Weiterentwicklung existierender Arzneimittel und keine auf Nachweisen beruhende Verbesserung medikamentöser Behandlung.

In der EU/dem EWR werden jedes Jahr ca. 4400 klinische Prüfungen beantragt.² Rund 60 % der klinischen Prüfungen werden unter der Verantwortung der Pharmaindustrie durchgeführt; 40 % von anderen Interessenträgern, beispielsweise Wissenschaftlern.

Etwa 24 % aller in der EU beantragten klinischen Prüfungen sind multinational ausgelegt, d. h., sie sollen in mindestens zwei Mitgliedstaaten durchgeführt werden. Obwohl diese Zahl gering erscheint, umfassen diese 24 % der klinischen Prüfungen rund 67 % aller an klinischen Prüfungen teilnehmenden Probanden. Dies bedeutet, dass durchschnittlich jede klinische Prüfung mit mehr als 40 Probanden in mehr als einem Mitgliedstaat durchgeführt wird. Bei klinischen Prüfungen, die in nur einem Mitgliedstaat durchgeführt werden, handelt es sich meist um kleinere Studien mit geringer Probandenzahl.

Die Richtlinie 2001/20/EG hat erhebliche Verbesserungen bei der Sicherheit und ethischen Vertretbarkeit klinischer Prüfungen in der EU und bei der Zuverlässigkeit der Daten aus diesen Prüfungen bewirkt. Jedoch ist die Richtlinie über klinische Prüfungen wohl auch der am meisten kritisierte EU-Rechtsakt auf dem Gebiet der Arzneimittel. Kritik kommt von allen Interessenträgern – Patienten, Wirtschaft und wissenschaftliche Forschung.

Die verfügbaren Daten untermauern diese Kritik:

- Die Zahl der Anträge für klinische Prüfungen ging von 2007 bis 2011 um 25 % zurück.³
- Die Kosten für die Durchführung klinischer Prüfungen sind gestiegen. Die Sponsoren aus der Wirtschaft benötigen heute doppelt so viel Personal (+107 %) für die Bearbeitung des Verfahrens zur Genehmigung einer klinischen Prüfung wie vor

¹ ABl. L 121 vom 1.5.2001, S. 34.

² Auf der Grundlage der Zahlen für 2010.

³ Von 2007 bis 2010 betrug der Rückgang 12 %.

der Einführung der Richtlinie 2001/20/EG; bei kleineren Unternehmen schlägt die Erhöhung des Personalbedarfs noch drastischer zu Buche. Bei den nichtkommerziellen Sponsoren hat die Verschärfung der verwaltungstechnischen Anforderungen durch die Einführung der Richtlinie 2001/20/EG zu einer Erhöhung der Verwaltungskosten um 98 % geführt. Außerdem sind die Versicherungsprämien für Sponsoren aus der Wirtschaft seit Einführung der Richtlinie 2001/20/EG um 800 % gestiegen.

- Die durchschnittlich benötigte Vorlaufzeit vor Beginn einer klinischen Prüfung hat sich um 90 % auf 152 Tage verlängert.

Man darf den Rückgang der Aktivität im Bereich klinischer Prüfungen nicht ausschließlich auf die Richtlinie 2001/20/EG zurückführen. Die Richtlinie 2001/20/EG hat jedoch direkte Auswirkungen auf die Kosten und die Durchführbarkeit klinischer Prüfungen gehabt, die ihrerseits dazu geführt haben, dass die Aktivität im Bereich klinischer Prüfungen in der EU nachgelassen hat. Außerdem haben sich andere Faktoren (wie Gehaltskosten und die Notwendigkeit der Durchführung internationaler Prüfungen, damit die erforderlichen Probandenzahlen erreicht werden) aufgrund der rechtlichen Anforderungen und der sich daraus ergebenden Kosten der Richtlinie 2001/20/EG stärker ausgewirkt.

Insgesamt scheinen daher die derzeit geltenden Bestimmungen der Richtlinie 2001/20/EG die Durchführung klinischer Prüfungen in Europa behindert zu haben. Daher besteht für die Kommission Handlungsbedarf.

2. ERGEBNIS DER KONSULTATIONEN DER INTERESSENTRÄGER UND FOLGENABSCHÄTZUNG

In Vorbereitung auf die Folgenabschätzung für diesen Vorschlag hat die Kommission zwei öffentliche Konsultationen durchgeführt, die erste vom 9. Oktober 2009 bis zum 8. Januar 2010 und die zweite vom 9. Februar bis zum 13. Mai 2011.

Bei beiden Konsultationen wurden die „Allgemeinen Grundsätze und Mindeststandards für die Konsultation betroffener Parteien durch die Kommission“ eingehalten. Die Kommission hat die Antworten sowie eine Zusammenfassung der Antworten veröffentlicht.

Außerdem hat die Kommission seit 2009 mehrere Treffen mit den Interessenträgern abgehalten, um deren Einschätzung darüber einzuholen, wie die Richtlinie über klinische Prüfungen funktioniert, und um die Auswirkungen der verschiedenen Handlungsoptionen zu erörtern. Am 31. März 2011 wurde ein großangelegter Workshop für die Interessenträger veranstaltet, um verschiedene Punkte zu erläutern, die in dem zur öffentlichen Konsultation vorgelegten Grundsatzpapier angesprochen wurden.

Die Kommission hat eine Folgenabschätzung gemäß ihren internen Leitlinien für Folgenabschätzungen vorgenommen und die Ergebnisse in einem Folgenabschätzungsbericht veröffentlicht.

3. RECHTLICHE ASPEKTE DES VORSCHLAGS

3.1. GELTUNGSBEREICH (KAPITEL 1 UND 2 DER VORGESCHLAGENEN VERORDNUNG)

Der Geltungsbereich der vorgeschlagenen Verordnung entspricht im Großen und Ganzen dem der Richtlinie 2001/20/EG. Er ist auf die klinische Forschung an Arzneimitteln beschränkt, ist aber insofern sehr weit gefasst, als nur die klinischen Prüfungen davon ausgeschlossen sind, die keine „Intervention“ erfordern (also Umfragen bei Medizinern ohne zusätzliche Intervention oder „Data Mining“). Für „nichtinterventionelle Studien“, bei denen es sich um Unbedenklichkeitsstudien nach der Zulassung handelt, die vom Zulassungsinhaber freiwillig oder aufgrund von der zuständigen Zulassungsbehörde auferlegter Verpflichtungen eingeleitet, durchgeführt oder finanziert werden, gelten die Bestimmungen der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel⁴.

3.2 GENEHMIGUNGSVERFAHREN UND GENEHMIGUNGSDOSSIER (EINREICHUNG, BEWERTUNG, ENTSCHEIDUNG; KAPITEL 2, 3 14 UND 15 DER VORGESCHLAGENEN VERORDNUNG)

Es wird die Einführung eines neuen Genehmigungsverfahrens für klinische Prüfungen vorgeschlagen, das auf folgenden Konzepten aufbaut:

- ein harmonisiertes Genehmigungsdossier, mit dem die in EudraLex, Band 10 enthaltenen Kommissionsleitlinien teilweise kodifiziert werden;
- ein mit einer EU-Datenbank verbundenes „zentrales Portal“ zur Einreichung von Anträgen auf Genehmigung klinischer Prüfungen; dieses Portal wird von der Europäischen Kommission verwaltet und ist für die Sponsoren kostenfrei;
- ein flexibles und schnelles Bewertungsverfahren, für das kein neuer, zentraler Verwaltungsapparat eingerichtet werden muss. Diese Bewertung steht weitestgehend unter der Kontrolle der Mitgliedstaaten; alle Mitgliedstaaten, in denen der Sponsor die klinische Prüfung durchzuführen plant, sind an der Bewertung beteiligt;
- ein eindeutiger Mechanismus für die Benennung des berichterstattenden Mitgliedstaates;
- klare Zeitvorgaben mit einem Konzept der „stillschweigenden Genehmigung“, damit die Vorgaben eingehalten werden;
- ein beratendes und koordinierendes Forum, in dem Probleme besprochen werden können, die sich im Rahmen des Genehmigungsverfahrens ergeben können; dieses Forum wird von der Kommission verwaltet und geleitet;

⁴ ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67.

- eine klare Unterscheidung zwischen den Aspekten, die von den Mitgliedstaaten gemeinsam zu bewerten sind, und den ethischen und nationalen/lokalen Aspekten, deren Bewertung jeder Mitgliedstaaten für sich vornimmt;
- eine Möglichkeit für die Mitgliedstaaten, sich in bestimmten, genau definierten Fällen den Schlussfolgerungen der Bewertung eines Antrags auf Genehmigung einer klinischen Prüfung nicht anzuschließen („qualifiziertes Opt-out“);
- es bleibt jedem Mitgliedstaat überlassen, die internen Verfahren und Kompetenzen für die Bewertung von Anträgen auf Genehmigung klinischer Prüfungen festzulegen, sofern die internationalen Leitlinien über die Unabhängigkeit der Bewerter gewahrt bleiben;
- ein schnelles Verfahren zur „Ausweitung“ einer klinischen Prüfung auf weitere Mitgliedstaaten;
- wird eine klinische Prüfung nach ihrer Genehmigung geändert, muss diese Änderung nur dann genehmigt werden, wenn sie wesentliche Auswirkungen auf die Sicherheit oder Rechte der Probanden oder auf die Zuverlässigkeit und Solidität der im Rahmen der klinischen Prüfung gewonnenen Daten hat.

Ein äußerst wichtiges Element der Bestimmungen über die Genehmigung einer klinischen Prüfung ist die klare Unterscheidung zwischen den Aspekten, hinsichtlich derer die Mitgliedstaaten bei der Bewertung des Genehmigungsantrags zusammenarbeiten (Artikel 6 der vorgeschlagenen Verordnung) und den Aspekten, deren Bewertung die Mitgliedstaaten einzeln vornehmen (Artikel 7 der vorgeschlagenen Verordnung). Zu letzteren gehören Aspekte, die naturgemäß nationaler (z. B. Haftung), ethischer (z. B. Einwilligung nach Aufklärung) oder lokaler (z. B. Eignung der Prüfstelle) Art sind.

Diese Unterscheidung berührt jedoch in keiner Weise die Wahl der in einem Mitgliedstaat für die Bewertung zuständigen Stelle. Im Rahmen des Vorschlags bleibt es den Mitgliedstaaten überlassen, die interne Organisation der Stellen zu regeln, die bei der Genehmigung einer klinischen Prüfung mitwirken. Die Mitgliedstaaten bestimmen selber, wie der organisatorische Aufbau aussehen muss, damit er dem Genehmigungsverfahren der vorliegenden Verordnung entspricht.

Somit wird in der vorgeschlagenen Verordnung im Gegensatz zur Richtlinie 2001/20/EG nicht vorgeschrieben, welche Stelle *innerhalb* des Mitgliedstaats klinische Prüfungen genehmigt (oder ablehnt). Mit der vorgeschlagenen Verordnung wird daher weder die genaue Arbeitsweise der Ethik-Kommissionen geregelt, noch eine systematische Zusammenarbeit zwischen Ethik-Kommissionen auf operationeller Ebene vorgeschrieben, noch der Bewertungsspielraum der Ethik-Kommissionen auf tatsächlich ethische Frage beschränkt (Wissenschaft und Ethik sind untrennbar).

Es bleibt vielmehr den Mitgliedstaaten überlassen, den verschiedenen internen Stellen ihre Aufgaben zuzuteilen. Dabei kommt es ausschließlich darauf an, dass die Mitgliedstaaten eine unabhängige Bewertung von hoher Qualität innerhalb der in den Rechtsvorschriften festgelegten Zeitvorgaben gewährleisten. Außerdem ist es äußerst wichtig, klarzustellen, welche Fragen von den Mitgliedstaaten gemeinsam zu

bearbeiten sind und welche Fragen jeder Mitgliedstaat aufgrund ihrer nationalen, ethischen oder lokalen Natur einzeln regelt.

Trotz dieses Ansatzes wird in dem Verordnungsvorschlag jedoch das Prinzip beibehalten, dass jeder Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung von einer angemessenen Anzahl von Personen gemeinsam zu bewerten ist, die zusammengenommen über die erforderlichen Qualifikationen und Erfahrungen in allen einschlägigen Bereichen verfügen; auch der Gesichtspunkt von Laien muss vertreten sein. Der Vorschlag entspricht daher den internationalen Leitlinien und gewährleistet eine gründliche, unabhängige und hochwertige Bewertung der Anträge auf Genehmigung klinischer Prüfungen in der gesamten EU, ohne dabei das Recht der Mitgliedstaaten, ihre interne Entscheidungsfindung bezüglich solcher Anträge selbst zu gestalten, zu verletzen.

3.3. ZUSAMMENSPIEL MIT „WISSENSCHAFTLICHER BERATUNG“

Unabhängig von der Verordnung über klinische Prüfungen kann es sein, dass Regulierungsbehörden auch bei der Vorbereitung von Prüfungen mitwirken, z. B. durch Unterstützung bei der Erstellung des Prüfplans⁵, des pädiatrischen Prüfkonzepts⁶, durch wissenschaftliche Beratung⁷ und im Rahmen von Unbedenklichkeits-/Wirksamkeitsstudien nach der Zulassung⁸ (nachstehend „wissenschaftliche Beratung“).

In der vorgeschlagenen Verordnung werden diese Aspekte der wissenschaftlichen Beratung aus zwei Gründen von der Genehmigung klinischer Prüfungen getrennt:

- Die Mitwirkung der Regulierungsbehörden im Rahmen der wissenschaftlichen Beratung ist vom Ansatz her etwas völlig anderes als die Genehmigung einer klinischen Prüfung: Während mit Ersterem festgelegt wird, welche klinischen Daten *wünschenswert* sind, damit später eine Zulassung erteilt oder aufrechterhalten werden kann, wird mit Letzterem festgestellt, ob eine klinische Prüfung in Bezug auf Sicherheit und Rechte der Patienten sowie auf Zuverlässigkeit und Solidität der Daten *vertretbar* ist. Es ist durchaus möglich (und in der Vergangenheit vorgekommen), dass diese beiden Ansätze zu widersprüchlichen Ergebnissen führen: Obwohl es für eine künftige Zulassung wünschenswert sein kann, bestimmte klinische Daten aus Versuchen am Menschen zu erlangen, kann es sein, dass die dafür erforderlichen klinischen Prüfungen unter dem Gesichtspunkt des Probandenschutzes nicht vertretbar sind.

⁵ Artikel 6 Absatz 1 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (ABl. L 18 vom 22.1.2000, S. 1).

⁶ Artikel 15 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel (ABl. L 378 vom 27.12.2006, S. 1).

⁷ Artikel 56 Absatz 3 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur (ABl. L 136 vom 30.4.2004, S. 1).

⁸ Artikel 21a Buchstaben b und f der Richtlinie 2001/83/EG.

- Die EU-Rechtsvorschriften über klinische Prüfungen regeln auf abstrakte Weise alle klinischen Prüfungen, d. h. unabhängig davon, ob die Ergebnisse später in einem Zulassungsantrag verwendet werden oder anderen Zwecken dienen sollen (z. B. der Verbesserung von Behandlungsstrategien, dem Vergleich von Behandlungen mit unterschiedlichen Arzneimitteln usw.). Normalerweise wird dieser Unterschied unter den Schlagworten „kommerzielle“ und „wissenschaftliche“ klinische Prüfungen abgehandelt. Ca. 40 % der in der EU beantragten klinischen Prüfungen fallen in letztere Kategorie. Daher wäre es nur bei ungefähr einem Drittel aller klinischen Prüfungen möglich, wissenschaftliche Beratung und Genehmigung klinischer Prüfungen gemeinsam zu behandeln. Mit dem Vorschlag sollen jedoch insbesondere diese „wissenschaftlichen“ Prüfungen gefördert werden.

3.4. SCHUTZ DER PROBANDEN UND EINWILLIGUNG NACH AUFKLÄRUNG (KAPITEL 5 DER VORGESCHLAGENEN VERORDNUNG)

Gemäß Artikel 3 Absatz 2 Buchstabe a der Charta der Grundrechte der Europäischen Union dürfen Interventionen im Rahmen der Medizin oder Biologie nur mit freier Einwilligung des Betroffenen nach vorheriger Aufklärung vorgenommen werden. Die EU-Rechtsvorschriften müssen diesem Grundsatz entsprechen. Die Bestimmungen über den Schutz der Probanden und die freie Einwilligung nach Aufklärung wurden während des Legislativverfahrens zum Erlass der Richtlinie 2001/20/EG ausführlich erörtert. Die vorgeschlagene Verordnung weicht von diesen Bestimmungen nicht wesentlich ab, außer bei der Frage der klinischen Prüfungen in Notfällen (siehe nächster Absatz). Aus redaktionellen Gründen wurden allerdings einige Bestimmungen klarheitshalber neu angeordnet und, wenn möglich, gekürzt. So wurden beispielsweise die Bestimmungen über das Genehmigungsverfahren in die Kapitel 2 und 3 und Bestimmungen über Schadensersatz in Kapitel 12 der vorgeschlagenen Verordnung verschoben.

Was klinische Prüfungen in Notfällen betrifft, so wurde die Frage, wie in Situationen zu verfahren ist, in denen es aufgrund der Dringlichkeit nicht möglich ist, eine freie Einwilligung nach Aufklärung des Probanden oder seines rechtlichen Vertreters einzuholen, in der Richtlinie 2001/20/EG nicht geregelt. Um diesen speziellen Fall zu regeln, wurden Bestimmungen über klinische Prüfungen in Notfällen im Einklang mit bestehenden internationalen Leitfäden zu diesem Thema eingefügt.

Zum Schutz personenbezogener Daten gelten außerdem die Bestimmungen der Richtlinie 95/46/EG⁹ und die Verordnung (EG) Nr. 45/2001¹⁰.

In der EU-Datenbank werden keine personenbezogenen Daten zu den an einer Prüfung teilnehmenden Probanden erfasst.

Es ist wichtig, dass personenbezogene Daten zu Prüfern, die in der EU-Datenbank erfasst werden können, gemäß der in Artikel 17 Absatz 3 Buchstabe b des Vorschlags für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten und zum

⁹ ABl. L 281 vom 23.11.1995, S. 31.

¹⁰ ABl. L 8 vom 12.1.2001, S. 1.

freien Datenverkehr (Datenschutz-Grundverordnung) genannten Ausnahme gespeichert werden. Werden beispielsweise Fälle von Fehlverhalten im Rahmen einer klinischen Prüfung entdeckt, ist es wichtig, auch mehrere Jahre nach Abschluss der betreffenden klinischen Prüfungen nachverfolgen zu können, an welchen anderen klinischen Prüfungen der gleiche Prüfer mitgewirkt hat.

3.5. SICHERHEITSBERICHTERSTATTUNG (KAPITEL 7 DER VORGESCHLAGENEN VERORDNUNG)

Die Regeln für die Sicherheitsberichterstattung folgen den Grundsätzen der geltenden internationalen Leitfäden. Im Vergleich zur Richtlinie 2001/20/EG wurden die Bestimmungen folgendermaßen gestrafft, vereinfacht und modernisiert:

- Es besteht die Möglichkeit, eine Meldung unerwünschter Ereignisse seitens des Prüfers an den Sponsor auszuschließen, sofern der Prüfplan dies vorsieht;
- mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen werden vom Sponsor direkt an die Eudravigilance-Datenbank gemeldet;
- Einführung einer vereinfachten Einreichung des jährlichen Sicherheitsberichts durch den Sponsor. Außerdem wird für bereits zugelassene Prüfpräparate kein jährlicher Sicherheitsbericht verlangt, wenn sie im Rahmen der zugelassenen Indikation verwendet werden. Für diese Produkte gelten die normalen Pharmakovigilanzvorschriften.

Genauere Regeln für die Sicherheitsberichterstattung, die zum Teil in einer Kodifizierung bereits existierender Kommissionsleitlinien¹¹ bestehen, sind im Anhang der vorgeschlagenen Verordnung enthalten. Dies wird eine Aktualisierung der geltenden Bestimmungen zwecks Anpassung an den technischen Fortschritt und Annäherung der internationalen Regulierungsvorschriften durch delegierte Rechtsakte ermöglichen.

Die Europäische Eudravigilance-Datenbank existiert bereits; sie wurde für die Zwecke der Pharmakovigilanz gemäß der Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eingerichtet und wird von der Europäischen Arzneimittel-Agentur gepflegt und verwaltet. Auf diese Datenbank – sowie die Rolle der Europäischen Arzneimittel-Agentur bei ihrer Verwaltung – wurde bereits in der Richtlinie 2001/20/EG verwiesen. Die vorgeschlagene Verordnung enthält keine Änderungen in dieser Hinsicht.

3.6. DURCHFÜHRUNG DER PRÜFUNG (KAPITEL 8 DER VORGESCHLAGENEN VERORDNUNG)

Die Richtlinie 2001/20/EG enthält nur relativ wenige Bestimmungen über die Durchführung der Prüfung an sich. Die betreffenden Bestimmungen sind teils in der Richtlinie 2005/28/EG der Kommission vom 8. April 2005 zur Festlegung von Grundsätzen und ausführlichen Leitlinien der guten klinischen Praxis für zur

¹¹ ABl. C 172 vom 11.6.2011, S. 1.

Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate sowie von Anforderungen für die Erteilung einer Genehmigung zur Herstellung oder Einfuhr solcher Produkte¹², teils in den Leitfäden der Kommission zu finden. In der vorgeschlagenen Verordnung werden diese Bestimmungen zusammengeführt.

3.7. PRÜFPRÄPARATE UND HILFSPRÄPARATE, HERSTELLUNG UND ETIKETTIERUNG (KAPITEL 9 UND 10 DER VORGESCHLAGENEN VERORDNUNG)

Arzneimittel, die für Versuche in Forschung und Entwicklung bestimmt sind, werden von der Richtlinie 2001/83/EG nicht erfasst; dies gilt auch für die Bestimmungen über Herstellung, Einfuhr und Etikettierung. Die betreffenden Bestimmungen sind in der Richtlinie 2001/20/EG, Richtlinie 2005/28/EG sowie in Kommissionsleitlinien zu finden.

In der vorgeschlagenen Verordnung werden diese Bestimmungen zusammengefasst. Auch in den neuen Bestimmungen wird auf dem Konzept des „Prüfpräparats“ aufgebaut. Aus den neuen Bestimmungen geht jedoch deutlicher hervor, dass Prüfpräparate bereits zugelassen sein, d. h., sich bereits gemäß der Richtlinie 2001/83/EG im Verkehr befinden können.

Auch hat die Erfahrung mit der Anwendung der Richtlinie 2001/20/EG gezeigt, dass Klärungsbedarf hinsichtlich der im Rahmen einer klinischen Prüfung verwendeten Arzneimittel, die keine Prüfpräparate sind, besteht. Für solche „Hilfspräparate“ (in den Leitlinien der Kommission zur Durchführung bisher als „Nicht-Prüfpräparate“ bezeichnet) werden angemessene Herstellungs- und Etikettierungsbestimmungen gelten.

3.8. SPONSOREN, KOSPONSORING, ANSPRECHPARTNER IN DER EU (KAPITEL 11 DER VORGESCHLAGENEN VERORDNUNG)

Jede klinische Prüfung braucht einen „Sponsor“, d. h. eine juristische oder natürliche Person, die für die Veranlassung und Leitung der klinischen Prüfung verantwortlich zeichnet.

Diese „Verantwortlichkeit“ ist nicht zu verwechseln mit der Frage der „Haftung“ für einem Patienten entstandene Schäden. Die Haftungsregeln bestimmen sich nach den geltenden nationalen Haftungsvorschriften und sind unabhängig von der Verantwortung des Sponsors.

Hinsichtlich der „Verantwortlichkeit“ ist es offensichtlich am besten, wenn es pro klinischer Prüfung nur einen Sponsor gibt. Ein „einziger Sponsor“ ist die beste Garantie dafür, dass alle Informationen zu der gesamten klinischen Prüfung den jeweiligen Aufsichtsstellen gemeldet und alle erforderlichen Maßnahmen ergriffen werden.

Immer häufiger jedoch werden klinische Prüfungen von losen Netzen von Wissenschaftlern oder wissenschaftlichen Instituten in einem oder mehreren

¹² ABl. L 91 vom 9.4.2005, S. 13.

Mitgliedstaaten initiiert. In diesen Netzen ist es mitunter schwierig – aus praktischen oder rechtlichen Gründen – festzulegen, welcher der Teilnehmer als „einziger Sponsor“ auftreten sollte. Diese Netze können auch bei dem Versuch, sich zu einer einzigen juristischen Person zusammenzuschließen, die als „einziger Sponsor“ auftreten könnte, rechtlichen oder praktischen Problemen begegnen.

Um dieses Problem zu beheben, ohne die wirksame Beaufsichtigung einer klinischen Prüfung zu gefährden, wird mit der vorgeschlagenen Verordnung das Konzept des „Kosponsorings“ eingeführt. Grundsätzlich ist jeder Kosponsor für die gesamte klinische Prüfung verantwortlich. Die vorgeschlagene Verordnung ermöglicht es den Kosponsoren jedoch, die Verantwortlichkeit für eine klinische Prüfung untereinander aufzuteilen. Selbst wenn die Kosponsoren aber die Verantwortlichkeit untereinander aufteilen, bleiben sie alle gemeinsam gehalten, einen verantwortlichen Sponsor zu bestimmen, der die von einem Mitgliedstaat verlangten Maßnahmen ergreifen und Angaben zu der klinischen Prüfung insgesamt machen kann.

Die Pflichten des Sponsors sind unabhängig davon, wo dieser niedergelassen ist, innerhalb oder außerhalb der EU. Ist der Sponsor jedoch in einem Drittland niedergelassen, so muss zur Gewährleistung der wirksamen Beaufsichtigung einer klinischen Prüfung ein Ansprechpartner in der EU benannt werden. Die Kommunikation mit diesem Ansprechpartner gilt dabei als Kommunikation mit dem Sponsor.

3.9. SCHADENSERSATZ (KAPITEL 12 DER VORGESCHLAGENEN VERORDNUNG)

Mit der Richtlinie 2001/20/EG wurde eine obligatorische Versicherung bzw. anderweitige Schadensersatzdeckung eingeführt. Die obligatorische Versicherung/Schadensersatzdeckung hat die Kosten und Verwaltungslasten für die Durchführung klinischer Prüfungen gesteigert, es gibt aber keine Anzeichen dafür, dass sich die Zahl der Fälle, in denen Schadensersatz gewährt wurde oder die Höhe des Schadensersatzes mit Inkrafttreten der Richtlinie erhöht hätte.

In der vorgeschlagenen Verordnung wird die Tatsache anerkannt, dass nicht alle klinischen Prüfungen für die Probanden mit einem höheren Risiko behaftet sind als eine normale klinische Behandlung. Folglich muss für klinische Prüfungen, bei denen kein höheres Risiko besteht, oder dieses vernachlässigbar ist, keine spezielle Entschädigungsdeckung (über eine Versicherung oder anderweitige Schadensersatzdeckung) vorgesehen werden. In solchen Fällen bietet die Versicherung des Arztes, der Einrichtung oder die Produkthaftpflichtversicherung ausreichenden Schutz.

Für den Fall, dass die klinische Prüfung tatsächlich ein zusätzliches Risiko darstellt, ist der Sponsor gemäß der vorgeschlagenen Verordnung verpflichtet, eine Entschädigung zu gewährleisten – sei es über eine Versicherung oder einen anderen Entschädigungsmechanismus. Gemäß der vorgeschlagenen Verordnung haben die Mitgliedstaaten einen nationalen Entschädigungsmechanismus einzurichten, der nicht gewinnorientiert arbeitet. Dadurch sollen insbesondere „nichtkommerzielle Sponsoren“ die Möglichkeit bekommen, Deckung für mögliche Entschädigungsansprüche zu erhalten. Solche nichtkommerziellen Sponsoren hatten seit der Einführung der obligatorischen Versicherung/Schadensersatzdeckung durch

die Richtlinie 2001/20/EG große Schwierigkeiten, eine entsprechende Deckung zu finden.

3.10. INSPEKTIONEN (KAPITEL 13 DER VORGESCHLAGENEN VERORDNUNG)

Die Bestimmungen über Inspektionen beruhen weitestgehend auf der Richtlinie 2001/20/EG. Was die Inspektionskapazitäten betrifft, so enthält die vorgeschlagene Verordnung eine Rechtsgrundlage für die Durchführung von Kontrollen auf der Grundlage des EU-*Acquis* im Bereich der Humanarzneimittel und klinischen Prüfungen in den Mitgliedstaaten und in Drittländern durch Kommissionsbedienstete.

3.11. AUFHEBUNG UND INKRAFTTRETEN (KAPITEL 19 DER VORGESCHLAGENEN VERORDNUNG)

Mit der vorgeschlagenen Verordnung werden die bisher von der Richtlinie 2001/20/EG erfassten Aspekte geregelt. Die genannte Richtlinie wird daher aufgehoben.

Um einen reibungslosen Übergang von den Bestimmungen der (umgesetzten) Richtlinie 2001/20/EG zu dieser Verordnung zu ermöglichen, werden beide Vorschriften für drei Jahre ab Geltungsbeginn dieser Verordnung parallel gelten. Dies wird den Übergang erleichtern, insbesondere was das Genehmigungsverfahren betrifft.

3.12. VEREINFACHUNG WESENTLICHER BESTIMMUNGEN ÜBER KLINISCHE PRÜFUNGEN MIT BEREITS ZUGELASSENEN ARZNEIMITTELN UND MINIMALINTERVENTIONELLE KLINISCHE PRÜFUNGEN

Die Verordnung über klinische Prüfungen betrifft zwei gesonderte Risiken: das Risiko für die Sicherheit der Probanden und das Risiko bezüglich der Zuverlässigkeit der Daten. Das Risiko für die Probandensicherheit kann sehr unterschiedlich sein, was von einer Reihe Faktoren abhängt; dazu gehören insbesondere:

- Ausmaß der Kenntnis über das Prüfpräparat und frühere Erfahrung damit (insbesondere, ob das Prüfpräparat in der EU bereits zugelassen ist oder nicht) und
- Art der Intervention (die von einer einfachen Blutabnahme bis zu einer komplizierten Biopsie reichen kann).

Die Richtlinie 2001/20/EG wurde scharf dafür kritisiert, dass diese Risikounterschiede darin nicht ausreichend berücksichtigt wurden. Vielmehr gelten die in der Richtlinie 2001/20/EG festgelegten Verpflichtungen und Beschränkungen weitestgehend unabhängig von dem Sicherheitsrisiko für den Probanden.

Dieser Aspekt wird in der Folgenabschätzung ausführlich erörtert. Aufgrund der Folgenabschätzung wurde in der gesamten vorgeschlagenen Verordnung auf eine

angemessene Berücksichtigung der Verhältnismäßigkeit gegenüber dem Risiko geachtet.

3.13. RECHTSFORM DER VERORDNUNG

Der vorgeschlagene Rechtsakt hat die Form einer Verordnung und ersetzt die Richtlinie 2001/20/EG.

Die Rechtsform der Verordnung gewährleistet ein einheitliches Verfahren für die Einreichung von Anträgen auf Genehmigung klinischer Prüfungen und wesentlicher Änderungen.

Die Erfahrung hat gezeigt, dass Schwierigkeiten entstehen, wenn die Mitgliedstaaten sich bei ihrer Zusammenarbeit auf „ähnliche, aber unterschiedliche“ nationale Umsetzungsvorschriften stützen. Einzig die Rechtsform der Verordnung gewährleistet, dass die Mitgliedstaaten sich bei ihrer Bewertung des Antrags auf Genehmigung einer klinischen Prüfung auf ein und denselben Text stützen und nicht auf voneinander abweichende nationale Umsetzungsbestimmungen.

Dies gilt nicht nur für das gesamte Genehmigungsverfahren sondern auch für alle anderen in dieser Verordnung geregelten Fragen, z. B. die Sicherheitsberichterstattung während klinischer Prüfungen und Anforderungen an die Etikettierung der im Rahmen einer klinischen Prüfung verwendeten Arzneimittel.

Außerdem hat die Erfahrung gezeigt, dass Mitgliedstaaten das Umsetzungsverfahren genutzt haben, um zusätzliche Verfahrensanforderungen einzuführen.

Schließlich bewirkt die Rechtsform der Verordnung auch eine erhebliche Vereinfachung. Dadurch, dass die nationalen Umsetzungsmaßnahmen ersetzt werden, können alle Akteure klinische Prüfungen, auch multinationale klinische Prüfungen, auf der Grundlage eines einzigen Rechtsrahmes planen und durchführen, und müssen dabei nicht ein „Flickwerk“ aus 27 verschiedenen nationalen Rechtsrahmen, das sich aus der Umsetzung in den Mitgliedstaaten ergibt, beachten.

Obwohl die Rechtsform der Verordnung gewählt wurde, wird der EU-Rechtsrahmen in einigen Bereichen noch durch nationale Rechtsvorschriften ergänzt. Dies betrifft beispielsweise die Vorschriften darüber, wer der „rechtliche Vertreter“ eines Probanden ist, und die wesentlichen Vorschriften zur Haftung im Schadensfall.

3.14. KOMPETENZ, DOPPELTE RECHTSGRUNDLAGE UND SUBSIDIARITÄT

Wie die Richtlinie 2001/20/EG, so findet auch die vorgeschlagene Verordnung ihre Rechtsgrundlage in Artikel 114 des Vertrags über die Arbeitsweise der Europäischen Union (AEUV). Außerdem stützt sich die vorgeschlagene Verordnung auf Artikel 168 Absatz 4 Buchstabe c AEUV.

Die vorgeschlagene Verordnung stützt sich insofern auf Artikel 114 AEUV, als damit der Rechtsrahmen für klinische Prüfungen harmonisiert werden soll. Außerdem soll sie zur Harmonisierung der Bestimmungen über auf dem Markt befindliche Pharmazeutika, einschließlich deren Zulassung, führen. Schließlich dient

die vorgeschlagene Verordnung der Harmonisierung der Bestimmungen für im Rahmen einer klinischen Prüfung verwendete Arzneimittel und ermöglicht so den freien Verkehr dieser Arzneimittel in der EU.

Was die Harmonisierung der Bestimmungen über klinische Prüfungen angeht, so ist zu bemerken, dass praktisch jede größere klinische Prüfung in mehr als einem Mitgliedstaat durchgeführt wird. Außerdem können die im Rahmen einer klinischen Prüfung gewonnenen Ergebnisse als Grundlage für weitere klinische Prüfungen dienen. Daher muss unbedingt sichergestellt sein, dass die Bestimmungen über die Rechte und Sicherheit der Patienten sowie die Bestimmungen über die Zuverlässigkeit und Solidität der Daten harmonisiert sind, damit diese Ergebnisse EU-weit anerkannt werden.

Harmonisierte Bestimmungen über Arzneimittel allgemein eröffnen die Möglichkeit, sich im Antrag auf Zulassung eines Arzneimittels in der EU sowie bei einer späteren Änderung oder Erweiterung der Zulassung auf die Ergebnisse und Erkenntnisse der klinischen Prüfungen zu stützen.

Was die Harmonisierung der Bestimmungen für im Rahmen einer klinischen Prüfung verwendete Arzneimittel angeht, so muss daran erinnert werden, dass Arzneimittel, die für Versuche in Forschung und Entwicklung bestimmt sind, vom Gemeinschaftskodex für Humanarzneimittel nicht erfasst werden. Solche Arzneimittel können jedoch in einem anderen Mitgliedstaat hergestellt werden als in dem, in dem die klinische Prüfung stattfindet. Somit gibt es für diese Produkte kein sekundäres EU-Recht, das ihren freien Verkehr und gleichzeitig ein hohes Gesundheitsschutzniveau garantieren würde.

Außerdem stützt sich die vorgeschlagene Verordnung auf Artikel 168 Absatz 4 Buchstabe c AEUV, da mit ihr hohe Qualitäts- und Sicherheitsstandards für Arzneimittel festgelegt werden sollen. Gemäß Artikel 168 Absatz 4 und Artikel 4 Absatz 2 Buchstabe k AEUV verfügt die EU in diesem Bereich – wie auch gemäß Artikel 114 – über eine mit den Mitgliedstaaten geteilte Zuständigkeit, die mit der Annahme dieser Verordnung ausgeübt wird.

Mit der vorgeschlagenen Verordnung sollen hohe Qualitäts- und Sicherheitsstandards für Arzneimittel in zweierlei Hinsicht festgelegt werden:

- Es wird sichergestellt, dass die im Rahmen klinischer Prüfungen gewonnenen Daten zuverlässig und solide sind und somit Behandlungen und Arzneimittel, die mehr Sicherheit für den Patienten bieten sollen, auf zuverlässigen und soliden klinischen Daten beruhen. Nur dann, wenn die für die Entscheidungsfindung ausschlaggebenden Daten zuverlässig und solide sind, können Regulierungsbehörden, Wissenschaftler, Wirtschaftsakteure und die Öffentlichkeit die richtigen Entscheidungen zur Gewährleistung eines hohen Qualitäts- und Sicherheitsstandards für Arzneimittel treffen. Dies wird insbesondere mit den Bestimmungen zum Genehmigungsverfahren und zu den Regeln für die Durchführung klinischer Prüfungen, einschließlich der Regeln für Überwachung und Aufsicht durch die Mitgliedstaaten, sichergestellt.
- Mit der vorgeschlagenen Verordnung sollen hohe Standards festgelegt werden, die die Qualität und Sicherheit der Arzneimittel, die Probanden im Rahmen

einer klinischen Prüfung verabreicht bekommen, gewährleisten (auch wenn dies selbstverständlich aufgrund mangelnder Erkenntnisse, die ja typisches Merkmal klinischer Prüfungen sind, nur begrenzt möglich ist). Dies wird u.a. durch das Genehmigungsverfahren sichergestellt, das mit der vorgeschlagenen Verordnung geschaffen wird, sowie mit den Regeln für die Herstellung der im Rahmen klinischer Prüfungen verwendeten Arzneimittel, die Sicherheitsberichterstattung und Inspektionen.

Artikel 168 Absatz 4 Buchstabe c AEUV ist für sich genommen als Rechtsgrundlage nicht ausreichend, sondern muss aus folgenden Gründen in Verbindung mit Artikel 114 AEUV verwendet werden:

- Wie oben beschrieben, wird mit der vorgeschlagenen Verordnung gleichermaßen die Einrichtung und Funktion des Binnenmarkts und die Festlegung hoher Qualitäts- und Sicherheitsstandards für Arzneimittel verfolgt.
- Mit der Verordnung sollen hohe Standards nicht nur für die Qualität und Sicherheit, sondern auch für die *Wirksamkeit* von Humanarzneimitteln festgelegt werden. Es wird nicht nur die Sicherheit der an einer klinischen Prüfung teilnehmenden Probanden sichergestellt, sondern auch, dass sie in den Genuss eines wirksamen Arzneimittels/einer wirksamen Behandlung kommen. Außerdem soll gewährleistet werden, dass die im Rahmen einer klinischen Prüfung gewonnenen Daten zuverlässig und solide sind, und zwar nicht nur hinsichtlich der Qualität und Sicherheit des Arzneimittels, sondern auch hinsichtlich seiner *Wirksamkeit*. Der Aspekt der Wirksamkeit wird jedoch in Artikel 168 Absatz 4 Buchstabe c AEUV nicht ausdrücklich erwähnt. Dieser Aspekt der öffentlichen Gesundheit wird vielmehr über Artikel 114 Absatz 3 AEUV erfasst (hohes Gesundheitsschutzniveau).

Mit solchen Situationen wurden bis zum Inkrafttreten der Richtlinie 2001/20/EG auf unbefriedigende Weise umgegangen. Gesetze, Verordnungen und Verwaltungsakte unterschieden sich von Mitgliedstaat zu Mitgliedstaat. Dadurch waren die Zulassungsinhaber gezwungen, ihre Zulassungsanträge jeweils entsprechend anzupassen. Damit wurde der Vertrieb dieser Produkte gehemmt, was wiederum direkte Auswirkungen auf die Vollendung und das Funktionieren des Binnenmarktes hatte.

Dieses Problem soll mit den EU-Rechtsvorschriften über klinische Prüfungen behoben werden. Darin werden auf EU-Ebene Verfahrensregeln festgelegt, die beispielsweise bei der Genehmigung und Durchführung klinischer Prüfungen, der Sicherheitsberichterstattung, der Herstellung und der Etikettierung der im Rahmen einer klinischen Prüfung verwendeten Arzneimittel zu beachten sind.

Indem sie Vorschriften über klinische Prüfungen erlässt, übt die EU ihre geteilte Zuständigkeit gemäß Artikel 4 Absatz 2 AEUV aus.

Etwaige von den Mitgliedstaaten vorgenommene Änderungen dieser Vorschriften würden dem Vertrag zuwiderlaufen, da nur die EU diese Vorschriften ändern kann.

Dennoch sind den Vorschriften über klinische Prüfungen durch den Vertrag Grenzen gesetzt, nämlich in Bezug auf die ethischen Aspekte der Genehmigung und

Regulierung klinischer Prüfungen. Zu den ethischen Aspekten gehört insbesondere die Frage der Einwilligung nach Aufklärung des Probanden oder seines rechtlichen Vertreters. Unabhängig von dem einem Patienten bei der klinischen Prüfung entstehenden Risiko macht es allein die Tatsache, dass es sich um eine Behandlung im Rahmen eines Versuchs handelt, vom ethischen Standpunkt aus erforderlich, die Einwilligung nach Aufklärung des Probanden einzuholen. Daher ist die Bewertung der mit der „Einwilligung nach Aufklärung“ verbundenen Aspekte nicht Teil der Kooperation zwischen den Mitgliedstaaten, sondern liegt im Ermessen eines jeden einzelnen Mitgliedstaats.

Es gibt auch verschiedene Aspekte, die nationaler Natur sind; dazu gehören insbesondere

- Bestimmungen darüber, wer der rechtliche Vertreter eines Probanden ist, der nicht selber seine Einwilligung nach Aufklärung erteilen kann (z. B. weil es sich um ein Kind handelt); es bestehen diesbezüglich EU-weit sehr unterschiedliche Bestimmungen, die auf Tradition und Praxis der Mitgliedstaaten beruhen;
- Bestimmungen über Haftungsumfang und –voraussetzungen für den Fall, dass ein Proband zu Schaden kommt; diese Bestimmungen sind tief im Arzthaftungsrecht der einzelnen Mitgliedstaaten verwurzelt. Dies betrifft nicht nur den Grad an Fahrlässigkeit (z. B. verschuldensunabhängige oder objektive Haftung), sondern auch die Beweislastregeln und die Bestimmungen über die Berechnung der Höhe des Schadensersatzes und des Schadensumfangs.

Während daher die Rechtsetzung im Bereich der klinischen Prüfungen und insbesondere die Überarbeitung der Richtlinie 2001/20/EG mit dem Subsidiaritätsprinzip vereinbar sind, setzen die Verträge gewisse Grenzen, die beachtet werden müssen.

4. AUSWIRKUNGEN AUF DEN HAUSHALT

Die Auswirkungen des Vorschlags auf den Haushalt sind folgende:

- Kosten für Datenbanken (einmalige und Betriebskosten);
- für das Funktionieren der Verordnung zuständige Kommissionsbedienstete;
- Kosten für Zusammenkünfte der Mitgliedstaaten, damit gewährleistet ist, dass das in dieser Verordnung festgelegte Genehmigungsverfahren ordnungsgemäß funktioniert;
- Kommissionsbedienstete und andere Kosten zur Durchführung von EU-Kontrollen und -Inspektionen

Genauere Angaben zu den Kosten sind dem Finanzbogen zu entnehmen. Eine ausführliche Erörterung der Kosten ist im Folgenabschätzungsbericht zu finden.

Die Kosten werden aus dem Budget des Programms „Gesundheit für Wachstum 2014-2020“ gedeckt.

Vorschlag für eine

VERORDNUNG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES

**über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie
2001/20/EG**

(Text von Bedeutung für den EWR)

DAS EUROPÄISCHE PARLAMENT UND DER RAT DER EUROPÄISCHEN UNION –

gestützt auf den Vertrag über die Arbeitsweise der Europäischen Union, insbesondere auf Artikel 114 und Artikel 168 Absatz 4 Buchstabe c,

auf Vorschlag der Kommission¹³,

nach Zuleitung des Vorschlags an die nationalen Parlamente,

nach Stellungnahme des Europäischen Wirtschafts- und Sozialausschusses¹⁴,

nach Stellungnahme des Ausschusses der Regionen¹⁵,

nach Anhörung des Europäischen Datenschutzbeauftragten¹⁶,

gemäß dem ordentlichen Gesetzgebungsverfahren¹⁷,

in Erwägung nachstehender Gründe:

- (1) Bei klinischen Prüfungen sollten die Sicherheit und Rechte der Probanden geschützt werden, und die in ihrem Rahmen gewonnenen Daten sollten zuverlässig und solide sein.
- (2) Damit auf unabhängige Weise kontrolliert werden kann, ob diese Grundsätze eingehalten werden, sollten klinische Prüfungen genehmigungspflichtig sein.
- (3) Die derzeit geltende Definition einer klinischen Prüfung, die in der Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen

¹³ ABl. C XXX vom X.X.XXX, S. X.

¹⁴ ABl. C XXX vom X.X.XXX, S. X.

¹⁵ ABl. C XXX vom X.X.XXX, S. X.

¹⁶ XXX.

¹⁷ ABl. C XXX vom X.X.XXX, S. X.

Prüfungen mit Humanarzneimitteln¹⁸ enthalten ist, sollte präzisiert werden. Dazu sollte das Konzept der klinischen Prüfung genauer definiert werden, indem das weiter gefasste Konzept der „klinischen Studie“ eingeführt wird, zu dessen Kategorien die klinische Prüfung gehört. Diese Kategorie sollte auf der Grundlage spezieller Kriterien definiert werden. Dieser Ansatz berücksichtigt in angemessener Weise die internationalen Leitlinien und entspricht dem EU-Recht für Arzneimittel, das auf der Unterscheidung zwischen „klinischer Prüfung“ und „nichtinterventioneller Untersuchung“ aufbaut.

- (4) Mit der Richtlinie 2001/20/EG sollten die Verwaltungsvorschriften für klinische Prüfungen in der Europäischen Union vereinfacht und harmonisiert werden. Die Erfahrung hat jedoch gezeigt, dass der harmonisierte Ansatz der Regulierung klinischer Prüfungen nur teilweise verwirklicht wurde. Dadurch gestaltet sich insbesondere die Durchführung einer klinischen Prüfung in mehreren Mitgliedstaaten schwierig. Die wissenschaftliche Entwicklung lässt jedoch vermuten, dass klinische Prüfungen in Zukunft auf genauer definierte Bevölkerungsuntergruppen ausgerichtet sein werden, die beispielsweise aufgrund ihrer Genominformationen ausgewählt werden. Um ausreichende Patientenzahlen für solche Prüfungen zu finden, könnte es erforderlich sein, die Prüfung in zahlreichen oder gar allen Mitgliedstaaten durchzuführen. Mit den neuen Verfahren zur Genehmigung klinischer Prüfungen sollte die Beteiligung möglichst vieler Mitgliedstaaten gefördert werden. Um daher die Einreichungsverfahren zu vereinfachen, sollte eine mehrfache Einreichung weitgehend identischer Informationen vermieden und durch die Einreichung eines einzigen Antragsdossiers ersetzt werden, das über ein zentrales Einreichungsportal an alle betroffenen Mitgliedstaaten übermittelt wird.
- (5) Die Erfahrungen mit der Richtlinie 2001/20/EG haben weiterhin gezeigt, dass das Ziel einer Vereinfachung und Harmonisierung der Verwaltungsvorschriften für klinische Prüfungen in der EU nicht mit der Rechtsform der Richtlinie, sondern nur mit der Rechtsform der Verordnung erreicht werden kann. Einzig die Rechtsform der Verordnung gewährleistet, dass die Mitgliedstaaten sich bei ihrer Bewertung des Antrags auf Genehmigung einer klinischen Prüfung auf ein und dieselben Kriterien stützen und nicht auf voneinander abweichende nationale Umsetzungsbestimmungen. Dies gilt nicht nur für das gesamte Genehmigungsverfahren sondern auch für alle anderen in dieser Verordnung geregelten Fragen, z. B. die Sicherheitsberichterstattung während klinischer Prüfungen und Anforderungen an die Etikettierung der im Rahmen einer klinischen Prüfung verwendeten Arzneimittel.
- (6) Die Mitgliedstaaten sollten die Bewertung eines Antrags auf Genehmigung einer klinischen Prüfung gemeinsam vornehmen. Diese Zusammenarbeit sollte sich aber weder auf Aspekte erstrecken, die nationaler Natur sind, noch auf die ethischen Aspekte einer klinischen Prüfung wie die Einwilligung nach Aufklärung.
- (7) Das Verfahren sollte flexibel und effizient sein, damit sich der Beginn einer klinischen Prüfung nicht aus verwaltungstechnischen Gründen verzögert.
- (8) Die Fristen für die Bewertung eines Antrags sollten ausreichen, um das Dossier zu prüfen, aber dennoch einen raschen Zugang zu neuen, innovativen Behandlungen

¹⁸ ABl. L 121 vom 1.5.2001, S. 34.

sicherstellen und so gestaltet sein, dass die EU ein für die Durchführung klinischer Prüfungen interessanter Standort bleibt. Zu diesem Zweck war mit der Richtlinie 2001/20/EG das Konzept der stillschweigenden Genehmigung eingeführt worden. Dieses Konzept sollte beibehalten werden, damit die Zeitvorgaben eingehalten werden. Im Fall einer Krisensituation im Bereich der öffentlichen Gesundheit sollten die Mitgliedstaaten die Möglichkeit haben, einen Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung unverzüglich zu genehmigen. Daher sollte kein Mindestzeitraum für die Genehmigung festgelegt werden.

- (9) Bei klinischen Prüfungen wird die Sicherheit der Probanden hauptsächlich durch zwei Gefahrenquellen gefährdet: das Prüfpräparat und die Intervention. Bei vielen klinischen Prüfungen besteht jedoch im Vergleich zu einer normalen klinischen Behandlung nur ein geringfügig höheres Risiko für die Sicherheit der Probanden. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn das Prüfpräparat bereits über eine Zulassung verfügt (also seine Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit bereits im Rahmen des Zulassungsverfahrens bewertet wurden) und die Intervention im Vergleich zu einer normalen klinischen Behandlung nur ein sehr begrenztes zusätzliches Risiko für die Sicherheit der Probanden darstellt. Diese „minimalinterventionellen klinischen Prüfungen“ sind oft sehr wichtig für die Bewertung von Standardbehandlungen und –diagnosen, die der Optimierung der Arzneimittelanwendung dienen und so zu einem hohen Gesundheitsschutzniveau beitragen. Solche Prüfungen sollten weniger strengen Regeln unterliegen; beispielsweise sollten kürzere Fristen für ihre Genehmigung gelten.
- (10) Bei der Bewertung eines Antrags auf Genehmigung einer klinischen Prüfung sollten insbesondere der erwartete therapeutische Vorteil und Nutzen für die öffentliche Gesundheit („Relevanz“) sowie das Risiko und die Unannehmlichkeiten für die Probanden abgewogen werden. Bei der Bewertung der Relevanz sollten zahlreiche Faktoren berücksichtigt werden, z. B. ob die klinische Prüfung von den für die Bewertung und Zulassung von Arzneimitteln zuständigen Regulierungsbehörden empfohlen oder angeordnet wurde.
- (11) Damit der Sponsor auf Fragen oder Anmerkungen eingehen kann, die während der Bewertung des Antragsdossiers aufkommen, sollte im Genehmigungsverfahren die Möglichkeit einer Unterbrechung der Bewertung vorgesehen werden. Bei der Festlegung der Höchstdauer dieser Unterbrechung sollte berücksichtigt werden, ob es sich um eine minimalinterventionelle klinische Prüfung handelt oder nicht. Außerdem sollte gewährleistet sein, dass nach Ende der Unterbrechung immer ausreichend Zeit für die Bewertung der zusätzlich vorgelegten Informationen verbleibt.
- (12) Einige Aspekte von Anträgen auf Genehmigung klinischer Prüfungen betreffen Fragen, die nationaler Natur sind, oder die ethischen Gesichtspunkte der klinischen Prüfung. Diese Fragen sollten nicht von allen betroffenen Mitgliedstaaten gemeinsam bewertet werden.
- (13) Bei der Genehmigung einer klinischen Prüfung sollten alle Aspekte der Probandensicherheit und der Zuverlässigkeit und Solidität der Daten einbezogen werden. Die Erlaubnis zur Durchführung einer klinischen Prüfung sollte daher in einer einzigen Entscheidung des betroffenen Mitgliedstaats enthalten sein.

- (14) Die Bestimmung der an dieser Bewertung zu beteiligten geeigneten Stelle(n) sollte dem betroffenen Mitgliedstaat überlassen bleiben. Diese Entscheidung hängt von der internen Organisation des jeweiligen Mitgliedstaats ab. Bei der Auswahl der geeigneten Stelle(n) sollten die Mitgliedstaaten darauf achten, dass auch Laien und Patienten einbezogen werden. Sie sollten auch sicherstellen, dass das erforderliche Fachwissen vorhanden ist. In jedem Fall jedoch sollte die Bewertung im Einklang mit den internationalen Leitlinien von einer angemessenen Anzahl von Personen gemeinsam vorgenommen werden, die zusammengenommen über die erforderlichen Qualifikationen und Erfahrungen verfügen. Die die Bewertung vornehmenden Personen sollten unabhängig vom Sponsor, der Einrichtung, an der die Prüfung durchgeführt wird, und den daran beteiligten Prüfern sowie frei von jeder anderen unzulässigen Beeinflussung sein.
- (15) In der Praxis wissen Sponsoren bei Einreichung des Antrags auf Genehmigung einer klinischen Prüfung oft noch nicht genau, in welchen Mitgliedstaaten die klinische Prüfung letztendlich durchgeführt wird. Sie sollten die Möglichkeit haben, einen Antrag einzureichen, der nur auf den Unterlagen basiert, die von den Mitgliedstaaten, in denen die klinische Prüfung möglicherweise stattfinden soll, gemeinsam bewertet wurden.
- (16) Der Sponsor sollte seinen Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung zurückziehen dürfen. Um ein reibungsloses Funktionieren des Bewertungsverfahrens zu gewährleisten, sollten Anträge auf Genehmigung einer klinischen Prüfung jedoch nur insgesamt, also für die gesamte klinische Prüfung, zurückgezogen werden dürfen. Der Sponsor sollte die Möglichkeit haben, nach Rücknahme eines Antrags einen neuen Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung einzureichen.
- (17) In der Praxis kann Sponsoren aufgrund der zu erreichenden Probandenzahlen oder aus anderen Gründen daran gelegen sein, die klinische Prüfung nach deren Erstgenehmigung auf zusätzliche Mitgliedstaaten auszuweiten. Es sollte ein Genehmigungsmechanismus eingerichtet werden, mit dem eine solche Erweiterung möglich ist, ohne dass dadurch eine erneute Bewertung des Antrags durch alle betroffenen Mitgliedstaaten erforderlich wäre, die an der Erstgenehmigung der klinischen Prüfung beteiligt waren.
- (18) Klinische Prüfungen erfahren nach Genehmigung üblicherweise noch zahlreiche Änderungen. Diese Änderungen können die Durchführung, den Aufbau, die Methodik, das Prüf- oder das Hilfspräparat, den Prüfer oder die Prüfstelle betreffen. Wenn diese Änderungen wesentliche Auswirkungen auf die Sicherheit oder Rechte der Probanden oder auf die Zuverlässigkeit und Solidität der im Rahmen der klinischen Prüfung gewonnenen Daten haben, sollten sie einem Genehmigungsverfahren nach dem Muster des Verfahrens zur Erstgenehmigung unterliegen.
- (19) Der Inhalt der Antragsdossiers für die Genehmigung einer klinischen Prüfung sollte harmonisiert werden, damit alle Mitgliedstaaten über die gleichen Informationen verfügen und das Verfahren für Anträge auf klinische Prüfungen einfacher wird.
- (20) Um eine größere Transparenz im Bereich klinischer Prüfungen zu erreichen, sollten Daten aus klinischen Prüfungen, auf die sich ein Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung stützt, nur aus klinischen Prüfungen stammen, die in einer öffentlich zugänglichen Datenbank registriert sind.

- (21) Es sollte den Mitgliedstaaten überlassen bleiben, die Anforderungen hinsichtlich der Sprache des Antragsdossiers festzulegen. Damit die Bewertung eines Antrags auf Genehmigung einer klinischen Prüfung reibungslos funktioniert, sollten die Mitgliedstaaten in Erwägung ziehen, sich auf eine in medizinischen Kreisen allgemein verstandene Sprache zu einigen, in der diejenigen Dokumente abgefasst werden, die nicht für den Probanden bestimmt sind.
- (22) Die Würde des Menschen und sein Recht auf Unversehrtheit sind in der Charta der Grundrechte der Europäischen Union aufgeführt. Insbesondere besagt die Charta, dass Interventionen im Rahmen der Medizin oder Biologie nur mit Einwilligung des Betroffenen nach vorheriger Aufklärung vorgenommen werden dürfen. Die Richtlinie 2001/20/EG enthielt ausführliche Bestimmungen für die Sicherheit der Probanden. Diese Bestimmungen sollten beibehalten werden. Die Bestimmungen darüber, wer als rechtlicher Vertreter Minderjähriger oder sonstiger nicht einwilligungsfähiger Personen fungiert, sind von Mitgliedstaat zu Mitgliedstaat unterschiedlich. Es sollte daher den Mitgliedstaaten überlassen bleiben, festzulegen, wer der rechtliche Vertreter Minderjähriger sonstiger nicht einwilligungsfähiger Personen ist.
- (23) Diese Verordnung sollte klare Bestimmungen zur Einwilligung nach Aufklärung in Notfällen enthalten. Dabei handelt es sich um Fälle, in denen sich ein Patient beispielsweise durch multiple Traumata, Gehirnschläge oder Herzinfarkte plötzlich in einem lebensbedrohlichen Zustand befindet, der ein unverzügliches medizinisches Eingreifen erfordert. In solchen Fällen kann eine Behandlung im Rahmen einer bereits genehmigten und in der Durchführung begriffenen klinischen Prüfung zielführend sein. Jedoch ist es unter Umständen aufgrund der Bewusstlosigkeit des Patienten und der Tatsache, dass kein rechtlicher Vertreter verfügbar ist, nicht möglich, vor dem Eingriff eine Einwilligung nach Aufklärung einzuholen. In dieser Verordnung sollten daher klare Regeln darüber festgelegt werden, wann ein solcher Patient in eine klinische Prüfung einbezogen werden kann; dies sollte nur unter äußerst strengen Auflagen gestattet sein. Außerdem sollte die klinische Prüfung in einem solchen Fall unmittelbar das Krankheitsbild betreffen, aufgrund dessen es dem Patienten nicht möglich ist, eine Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen. Früher geäußerte Einwände des Patienten sind zu beachten, und es sollte so schnell wie möglich eine Einwilligung nach Aufklärung des Probanden oder des rechtlichen Vertreters eingeholt werden.
- (24) Gemäß den internationalen Leitlinien sollte die freie Einwilligung nach Aufklärung des Probanden außer in Ausnahmefällen schriftlich erfolgen. Sie sollte auf Informationen beruhen, die klar, relevant und dem Probanden verständlich sind.
- (25) Um es Patienten zu erlauben, an einer klinischen Prüfung teilzunehmen, sowie die wirksame Beaufsichtigung einer klinischen Prüfung durch den betroffenen Mitgliedstaat zu ermöglichen, sollten der Beginn der klinischen Prüfung, das Ende der Probandenrekrutierung für die klinische Prüfung und das Ende der klinischen Prüfung gemeldet werden. Gemäß den internationalen Standards sollten die Ergebnisse der klinischen Prüfung den zuständigen Behörden innerhalb eines Jahres nach Ende der klinischen Prüfung mitgeteilt werden.
- (26) Damit der Sponsor alle möglicherweise relevanten Sicherheitsinformationen bewerten kann, sollte der Prüfer ihm sämtliche schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse melden.

- (27) Der Sponsor sollte die vom Prüfer gemeldeten Informationen bewerten und Sicherheitsinformationen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen darstellen, der Agentur melden.
- (28) Die Agentur sollte diese Informationen zur Bewertung an die Mitgliedstaaten weiterleiten.
- (29) Die Mitglieder der Internationalen Konferenz zur Angleichung der technischen Anforderungen an die Zulassung von Humanarzneimitteln (*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*, „ICH“) haben sich auf ausführliche Leitlinien für die gute klinische Praxis geeinigt, die mittlerweile einen international anerkannten Standard für den Aufbau und die Durchführung klinischer Prüfungen sowie für die diesbezüglichen Aufzeichnungen und die Berichterstattung darüber darstellen; sie entsprechen Grundsätzen, die ihren Ursprung in der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes haben. Bei der Planung und Durchführung klinischer Prüfungen und bei den diesbezüglichen Aufzeichnungen und der Berichterstattung darüber können sich detaillierte Fragen zu dem geeigneten Qualitätsstandard stellen. In einem solchen Fall sollten die ICH-Leitlinien zur guten klinischen Praxis zur Anwendung der in dieser Verordnung enthaltenen Bestimmungen herangezogen werden, sofern keine anderen spezifischen Leitlinien der Kommission vorliegen und die genannten Leitlinien den Bestimmungen dieser Verordnung nicht entgegenstehen.
- (30) Die Durchführung einer klinischen Prüfung sollte vom Sponsor angemessen überwacht werden, damit die Zuverlässigkeit und Solidität der Ergebnisse gewährleistet ist. Die Überwachung kann auch zur Sicherheit der Probanden beitragen, unter Berücksichtigung der Merkmale der klinischen Prüfung und der Grundrechte der Probanden. Bei der Festlegung des Überwachungsumfangs sollte den jeweiligen Merkmalen der klinischen Prüfung Rechnung getragen werden.
- (31) Die an der Durchführung der klinischen Prüfung mitwirkenden Personen, insbesondere Prüfer und sonstiges medizinisches Personal, sollten über ausreichende Qualifikationen verfügen, um ihre Aufgaben im Rahmen der klinischen Prüfung wahrzunehmen; die klinische Prüfung sollte in dafür geeigneten Einrichtungen durchgeführt werden.
- (32) Je nach den Umständen der klinischen Prüfung sollte es möglich sein, die Prüfpräparate und bestimmte Hilfspräparate zurückzuverfolgen, damit die Sicherheit der Probanden sowie Zuverlässigkeit und Solidität der Daten gewährleistet sind. Aus den selben Gründen sollten diese Produkte erforderlichenfalls vernichtet werden und, je nach Umständen der klinischen Prüfung, bestimmten Lagerungsbedingungen unterliegen.
- (33) Dem Sponsor können während einer klinischen Prüfung schwere Verstöße gegen die Regeln für die Durchführung klinischer Prüfungen bekannt werden. Dies sollte den betroffenen Mitgliedstaaten gemeldet werden, damit sie gegebenenfalls Maßnahmen ergreifen können.
- (34) Auch andere Ereignisse außer den meldepflichtigen mutmaßlichen unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen können für das Nutzen-Risiko-Verhältnis relevant

sein; diese sollten ebenfalls unverzüglich den betroffenen Mitgliedstaaten gemeldet werden.

- (35) Erfordern unerwartete Ereignisse eine dringende Änderung der klinischen Prüfung, sollten der Sponsor und der Prüfer ohne vorherige Genehmigung Notfallmaßnahmen ergreifen dürfen.
- (36) Um sicherzustellen, dass die klinische Prüfung gemäß dem Prüfplan durchgeführt wird, und damit die Prüfer über die von ihnen verabreichten Prüfpräparate informiert sind, sollte der Sponsor den Prüfern ein Dossier mit Prüferinformationen zur Verfügung stellen.
- (37) Die im Rahmen der klinischen Prüfung gewonnenen Ergebnisse sollten so aufgezeichnet, behandelt und aufbewahrt werden, dass dadurch Sicherheit und Rechte der Probanden sowie Zuverlässigkeit und Solidität der im Rahmen der klinischen Prüfung gewonnenen Daten gewahrt bleiben und eine akkurate Berichterstattung und Auslegung sowie eine wirksame Überwachung durch den Sponsor und wirksame Inspektionen durch die Mitgliedstaaten oder die Kommission möglich sind.
- (38) Um die Einhaltung des Prüfplans und der vorliegenden Verordnung nachweisen zu können, sollte von Sponsor und Prüfer je ein „Master File“ zu der klinischen Prüfung angelegt und geführt werden, in dem die für eine wirksame Beaufsichtigung (Überwachung durch den Sponsor und Inspektion durch die Mitgliedstaaten) relevanten Dokumente enthalten sind. Der Master File zur klinischen Prüfung sollte in geeigneter Weise archiviert werden, damit auch nach Beendigung der klinischen Prüfung eine Beaufsichtigung möglich bleibt.
- (39) Arzneimittel, die für Versuche in Forschung und Entwicklung bestimmt sind, werden von der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel¹⁹ nicht erfasst. Zu diesen Arzneimitteln gehören auch Arzneimittel, die im Rahmen klinischer Prüfungen verwendet werden. Für sie sollten spezielle Bestimmungen erlassen werden, die ihren Besonderheiten Rechnung tragen. Bei der Festlegung dieser Bestimmungen sollte unterschieden werden zwischen Prüfpräparaten (das geprüfte Produkt und die entsprechenden Vergleichspräparate, einschließlich Placebos) und Hilfspräparaten (Arzneimittel, die in einer klinischen Prüfung verwendet werden, jedoch nicht als Prüfpräparate), beispielsweise Arzneimitteln, die als Hintergrundtherapie, Provokationssubstanz oder Bedarfsmedikation eingesetzt oder zur Bewertung der Endpunkte in der klinischen Prüfung verwendet werden. Nicht zu den Hilfspräparaten zählen sollten Komedikationen, d. h. Arzneimittel, die nichts mit der klinischen Prüfung zu tun haben und für den Prüfungsaufbau nicht relevant sind.
- (40) Um die Sicherheit der Probanden und die Zuverlässigkeit und Solidität der im Rahmen einer klinischen Prüfung gewonnenen Daten zu gewährleisten, und um die Verteilung der Prüf- und Hilfspräparate auf die verschiedenen Prüfstellen in der EU zu ermöglichen, sollten Bestimmungen für die Herstellung und die Einfuhr von Prüfpräparaten und Hilfspräparaten erlassen werden. Die Bestimmungen sollten, wie dies bereits in der Richtlinie 2001/20/EG der Fall war, die derzeit geltenden

¹⁹ ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67.

Vorschriften über gute Herstellungspraxis für von der Richtlinie 2001/83/EG erfasste Produkte widerspiegeln. In einigen speziellen Fällen sollte von diesen Bestimmungen abgewichen werden dürfen, um die Durchführung einer klinischen Prüfung zu erleichtern. Daher sollten die anzuwendenden Bestimmungen eine gewisse Flexibilität erlauben, sofern dadurch weder die Sicherheit der Probanden noch die Zuverlässigkeit und Solidität der im Rahmen der klinischen Prüfung gewonnenen Daten gefährdet wird.

- (41) Prüf- und Hilfspräparate sollten angemessen etikettiert werden, damit die Sicherheit der Probanden und die Zuverlässigkeit und Solidität der im Rahmen einer klinischen Prüfung gewonnenen Daten gewährleistet sind, und damit eine Verteilung dieser Produkte an Prüfstellen in der gesamten EU möglich ist. Die Etikettierungsbestimmungen sollten den Risiken für die Sicherheit der Probanden und für die Zuverlässigkeit und Solidität der im Rahmen einer klinischen Prüfung gewonnenen Daten angepasst sein. Wurde ein Prüf- oder ein Hilfspräparat bereits als zugelassenes Arzneimittel gemäß der Richtlinie 2001/83/EG in Verkehr gebracht, sollte bei offenen Prüfungen grundsätzlich keine zusätzliche Etikettierung vorgeschrieben sein. Es gibt sogar spezielle Produkte, beispielsweise radioaktive Arzneimittel, die als diagnostische Prüfpräparate verwendet werden, für die die allgemeinen Etikettierungsbestimmungen aufgrund ihres stark kontrollierten Einsatzes im Rahmen klinischer Prüfungen ungeeignet sind.
- (42) Damit klare Verantwortlichkeiten bestehen, wurde mit der Richtlinie 2001/20/EG im Einklang mit internationalen Leitlinien das Konzept des „Sponsors“ einer klinischen Prüfung eingeführt. Dieses Konzept sollte beibehalten werden.
- (43) In der Praxis kommt es vor, dass klinische Prüfungen von losen, informellen Netzen von Forschern oder Forschungseinrichtungen durchgeführt werden. Die Netze sollten als Kosponsoren einer klinischen Prüfung fungieren können. Damit das Konzept der Verantwortlichkeit für die klinische Prüfung nicht verwässert wird, wenn eine klinische Prüfung mehrere Sponsoren hat, sollten sie alle den einem Sponsor gemäß dieser Verordnung auferlegten Verpflichtungen unterliegen. Die Kosponsoren sollten die dem Sponsor obliegenden Verantwortlichkeiten jedoch vertraglich untereinander aufteilen können.
- (44) Der Sponsor einer klinischen Prüfung kann in einem Drittland niedergelassen sein. Zur Erleichterung von Beaufsichtigung und Kontrolle sollte ein in einem Drittland niedergelassener Sponsor einen Ansprechpartner in der EU benennen, durch den die zuständige Behörde des betroffenen Mitgliedstaats mit dem Sponsor kommunizieren kann. Bei dem Ansprechpartner kann es sich um eine natürliche oder eine juristische Person handeln.
- (45) Entsteht einem Probanden im Rahmen einer klinischen Prüfung ein Schaden, für den der Prüfer oder Sponsor zivil- oder strafrechtlich haftbar ist, sollten die Haftungsbedingungen, auch was die Kausalität und die Höhe des Schadensersatzes und der Strafe betrifft, dem nationalen Recht unterliegen.
- (46) Bei klinischen Prüfungen mit noch nicht zugelassenen Prüfpräparaten, oder bei denen die Intervention nicht nur ein unerhebliches Risiko für die Sicherheit der Probanden darstellt, sollte die Zahlung des Schadensersatzes, der gemäß den anwendbaren Rechtsvorschriften zugesprochen wurde, gewährleistet sein.

- (47) Derzeit ist eine solche Entschädigung durch eine Versicherung gesichert. Eine solche Versicherung kann, falls eine Haftung des Sponsors oder Prüfers festgestellt wurde, den dem Probanden zu zahlenden Schadensersatz abdecken. Sie kann den Probanden auch direkt entschädigen, ohne dass zuvor eine Haftung des Sponsors oder Prüfers festgestellt wurde. Die Erfahrung zeigt, dass der Versicherungsmarkt klein ist und die Kosten für Versicherungsdeckung unverhältnismäßig hoch liegen. Außerdem ist es aufgrund der sehr unterschiedlichen Haftungs Vorschriften in den Mitgliedstaaten für den Sponsor einer multinationalen Prüfung sehr aufwändig, eine Versicherungsdeckung zu finden, die allen Rechtsordnungen entspricht. Daher sollte jeder Mitgliedstaat einen nationalen Entschädigungsmechanismus einrichten, über den Probanden im Einklang mit den jeweiligen nationalen Rechtsvorschriften entschädigt werden.
- (48) Die Mitgliedstaaten sollten befugt sein, eine klinische Prüfung abubrechen, zu suspendieren oder zu ändern.
- (49) Um die Einhaltung dieser Verordnung sicherzustellen, sollten die Mitgliedstaaten in der Lage sein, Inspektionen durchzuführen und über die hierfür notwendigen Kapazitäten verfügen.
- (50) Die Kommission sollte überprüfen können, ob die Mitgliedstaaten die Einhaltung dieser Verordnung korrekt überwachen. Zudem sollte die Kommission überwachen können, ob die Rechtssysteme von Drittländern die Erfüllung der spezifischen Bestimmungen dieser Verordnung und der Richtlinie 2001/83/EG in Bezug auf klinische Prüfungen in Drittländern gewährleisten.
- (51) Zur Straffung und Erleichterung des Informationsflusses zwischen Sponsoren und Mitgliedstaaten sowie zwischen den Mitgliedstaaten sollte die Kommission eine Datenbank einrichten und pflegen, auf die über ein Portal zugegriffen werden kann.
- (52) In dieser Datenbank sollten alle relevanten Informationen zu klinischen Prüfungen erfasst werden. In der EU-Datenbank sollten keine personenbezogenen Daten zu den an einer Prüfung teilnehmenden Probanden erfasst werden. Die in der Datenbank enthaltenen Informationen sollten öffentlich zugänglich sein, sofern es nicht aus besonderen Gründen erforderlich ist, bestimmte Angaben nicht zu veröffentlichen, um das Recht auf Privatsphäre und das Recht auf den Schutz personenbezogener Daten einer Person, die in den Artikeln 7 und 8 der Grundrechtecharta der Europäischen Union verankert sind, zu wahren.
- (53) Innerhalb eines Mitgliedstaats können mehrere Stellen bei der Genehmigung einer klinischen Prüfung mitwirken. Um eine wirksame und effiziente Zusammenarbeit zwischen den Mitgliedstaaten zu ermöglichen, sollte jeder Mitgliedstaat eine Kontaktstelle benennen.
- (54) Das in dieser Verordnung festgelegte Genehmigungsverfahren wird weitestgehend unter der Zuständigkeit der Mitgliedstaaten abgewickelt. Dennoch sollte die Kommission gemäß dieser Verordnung unterstützend tätig werden, damit das Verfahren reibungslos funktioniert.
- (55) Für die Durchführung der sich aus dieser Verordnung ergebenden Tätigkeiten sollten die Mitgliedstaaten Gebühren erheben dürfen. Allerdings sollten es die Mitgliedstaaten vermeiden, dass in einem einzigen Mitgliedstaat mehrere Zahlungen an

unterschiedliche an der Bewertung des Antrags auf Genehmigung einer klinischen Prüfung beteiligte Stellen zu leisten sind.

- (56) Zur Gewährleistung einheitlicher Bedingungen für die Durchführung dieser Verordnung sollten der Kommission Durchführungsbefugnisse übertragen werden, damit sie Durchführungsrechtsakte über Inspektionen erlassen kann. Diese Befugnisse sollten gemäß der Verordnung (EU) Nr. 182/2011 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Februar 2011 zur Festlegung der allgemeinen Regeln und Grundsätze, nach denen die Mitgliedstaaten die Wahrnehmung der Durchführungsbefugnisse durch die Kommission kontrollieren²⁰, ausgeübt werden.
- (57) Um sicherzustellen, dass die im Rahmen eines Antrags auf Genehmigung einer klinischen Prüfung oder einer wesentlichen Änderung derselben vorgelegten Angaben und Dokumente eine Bewertung des Antrags im Lichte des technischen Fortschritts und des globalen Regelungsrahmens erlauben, und um mittels eines gut funktionierenden Sicherheitsberichterstattungssystems und durch detaillierte Anforderungen an Herstellung und Etikettierung von im Rahmen einer klinischen Prüfung verwendeten Arzneimitteln ein hohes Niveau an Schutz für die Probanden sowie an Zuverlässigkeit und Solidität der im Rahmen einer klinischen Prüfung gewonnenen Daten zu garantieren, sollte die Kommission ermächtigt werden, delegierte Rechtsakte gemäß Artikel 290 des Vertrags über die Arbeitsweise der Europäischen Union zu erlassen, mit denen die Liste der im Rahmen eines Antrags auf Genehmigung einer klinischen Prüfung oder einer wesentlichen Änderung derselben vorzulegenden Informationen und Dokumente geändert wird, die technischen Aspekte der Sicherheitsberichterstattung im Rahmen einer klinischen Prüfung angepasst oder genaue Anforderungen an gute Herstellungsverfahren festgelegt werden oder mit denen die Liste der Angaben geändert wird, die auf dem Etikett der im Rahmen einer klinischen Prüfung verwendeten Arzneimittel aufzuführen sind. Es ist besonders wichtig, dass die Kommission bei ihren vorbereitenden Arbeiten angemessene Konsultationen auch auf Expertenebene durchführt. Bei der Vorbereitung und Ausarbeitung der delegierten Rechtsakte sollte die Kommission für eine gleichzeitige, zügige und angemessene Weiterleitung der einschlägigen Dokumente an das Europäische Parlament und den Rat sorgen.
- (58) Gemäß Artikel 4 Absatz 5 der Richtlinie 2001/83/EG werden einzelstaatliche Rechtsvorschriften, die die Verwendung spezifischer Arten menschlicher oder tierischer Zellen untersagen oder beschränken, grundsätzlich nicht von der Richtlinie und den darin genannten Verordnungen berührt. Ebenso sollte auch diese Verordnung nationale Rechtsvorschriften, die die Verwendung spezifischer Arten menschlicher oder tierischer Zellen untersagen oder beschränken, nicht berühren. Wie auch in der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehen, sollten die Mitgliedstaaten der Kommission die betreffenden nationalen Rechtsvorschriften mitteilen.
- (59) Für die Verarbeitung personenbezogener Daten in den Mitgliedstaaten oder unter Aufsicht der zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten, insbesondere der von den Mitgliedstaaten benannten öffentlichen unabhängigen Behörden gilt die Richtlinie 95/46/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 24. Oktober 1995 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten und zum

²⁰ ABl. L 55 vom 28.2.2011, S. 13.

freien Datenverkehr²¹; für die Verarbeitung personenbezogener Daten durch die Kommission und die Agentur unter Aufsicht des Europäischen Datenschutzbeauftragten im Rahmen dieser Verordnung gilt die Verordnung (EG) Nr. 45/2001 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Dezember 2000 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten durch die Organe und Einrichtungen der Gemeinschaft und zum freien Datenverkehr²².

- (60) Ungeachtet der nationalen Vorschriften über die Kosten und die Erstattung medizinischer Behandlungen sollten Probanden nicht für Prüfpräparate zahlen müssen.
- (61) Das in dieser Verordnung vorgesehene Genehmigungsverfahren sollte so bald wie möglich zur Anwendung kommen, damit Sponsoren die Vorteile des gestrafften Genehmigungsverfahrens nutzen können. Jedoch sollte eine angemessene Frist bis zur Anwendung dieser Verordnung vorgesehen werden, die die Einrichtung der für das Genehmigungsverfahren erforderlichen umfangreichen IT-Funktionen auf EU-Ebene erlaubt.
- (62) Die Richtlinie 2001/20/EG sollte aufgehoben werden, so dass für die Durchführung klinischer Prüfungen in der EU nur ein einziges Regelwerk gilt. Um den Übergang zu den in dieser Verordnung vorgesehenen Bestimmungen zu erleichtern, sollten es Sponsoren während einer Übergangsfrist noch gestattet sein, klinische Prüfungen gemäß der Richtlinie 2001/20/EG einzuleiten und durchzuführen.
- (63) Diese Verordnung entspricht den wichtigsten internationalen Leitfäden zu klinischen Prüfungen, wie der neuesten Fassung (2008) der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes, und der guten klinischen Praxis, die in der Deklaration von Helsinki ihren Ursprung hat.
- (64) Diese Verordnung beruht auf einer doppelten Rechtsgrundlage, nämlich auf Artikel 114 und Artikel 168 Absatz 4 Buchstabe c AEUV. Sie bezweckt die Vollendung des Binnenmarkts in Bezug auf klinische Prüfungen und Humanarzneimittel auf einem hohen Gesundheitsschutzniveau. Außerdem sind darin hohe Standards für die Qualität und Sicherheit von Arzneimitteln festgelegt, durch die Sicherheitsbedenken hinsichtlich dieser Produkte ausgeräumt werden sollen. Diese Ziele werden parallel verfolgt. Sie sind untrennbar miteinander verbunden und keines ist wichtiger als das andere. Gestützt auf Artikel 114 AEUV wird mit dieser Verordnung eine Harmonisierung der Rechtsvorschriften für die Durchführung klinischer Prüfungen in der EU vorgenommen, wodurch erreicht wird, dass der Binnenmarkt in Bezug auf die Durchführung klinischer Prüfungen in mehreren Mitgliedstaaten, die Anerkennung von im Rahmen klinischer Prüfungen gewonnenen und im Antrag auf Genehmigung einer anderen klinischen Prüfung oder auf Zulassung eines Arzneimittels verwendeten Daten und den freien Verkehr von im Rahmen klinischer Prüfungen verwendeten Arzneimitteln funktioniert. Im Sinne von Artikel 168 Absatz 4 Buchstabe c AEUV werden mit dieser Verordnung dadurch, dass dafür gesorgt ist, dass die aus klinischen Prüfungen gewonnenen Daten zuverlässig und solide sind, hohe Standards für Qualität und Sicherheit von Arzneimitteln festgelegt, die wiederum gewährleisten, dass Behandlungen und Arzneimittel, die eine bessere Behandlung der Patienten bewirken sollen, auf zuverlässigen und soliden

²¹ ABl. L 281 vom 23.11.1995, S. 31.

²² ABl. L 8 vom 12.1.2001, S. 1.

Daten beruhen. Zudem sind in dieser Verordnung hohe Standards für Qualität und Sicherheit der im Rahmen klinischer Prüfungen verwendeten Arzneimittel festgelegt, wodurch die Sicherheit der an einer klinischen Prüfung teilnehmenden Probanden sichergestellt wird.

- (65) Diese Verordnung steht im Einklang mit den Grundrechten und Grundsätzen, die insbesondere mit der Charta der Grundrechte der Europäischen Union anerkannt wurden; einschlägig sind in diesem Zusammenhang vor allem die Achtung der Würde des Menschen und seines Rechts auf Unversehrtheit, die Rechte des Kindes, die Achtung des Privat- und Familienlebens, des Schutzes personenbezogener Daten und die Freiheit der Kunst und der Wissenschaft. Diese Verordnung sollte von den Mitgliedstaaten im Einklang mit den genannten Rechten und Grundsätzen angewandt werden.
- (66) Da die Ziele dieser Verordnung, nämlich die Gewährleistung der Zuverlässigkeit und Solidität der Daten aus klinischen Prüfungen bei gleichzeitiger Garantie der Sicherheit und Rechte der Probanden in der gesamten EU, auf Ebene der Mitgliedstaaten nicht ausreichend verwirklicht werden können und daher wegen des Umfangs der Maßnahme besser auf EU-Ebene zu verwirklichen sind, kann die EU im Einklang mit dem in Artikel 5 des Vertrags über die Europäische Union niedergelegten Subsidiaritätsprinzip tätig werden. Entsprechend dem in demselben Artikel genannten Grundsatz der Verhältnismäßigkeit geht diese Verordnung nicht über das für die Erreichung dieser Ziele erforderliche Maß hinaus –

HABEN FOLGENDE VERORDNUNG ERLASSEN:

Kapitel I

Allgemeine Vorschriften

Artikel 1 *Geltungsbereich*

Diese Verordnung gilt für in der EU durchgeführte klinische Prüfungen.

Sie gilt nicht für nichtinterventionelle Studien

Artikel 2 *Definitionen*

Für die Zwecke dieser Verordnung gelten die für die Begriffe „Arzneimittel“, „radioaktives Arzneimittel“, „Nebenwirkung“, „schwerwiegende Nebenwirkung“, „Primärverpackung“ und „äußere Umhüllung“ die in Artikel 1 Absätze 2, 6, 11, 12, 23 und 24 der Richtlinie 2001/83/EG genannten Definitionen.

Ferner bezeichnet der Begriff

- (1) „klinische Studie“ jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist,

- a) die klinischen, pharmakologischen oder sonstigen pharmakodynamischen Wirkungen eines oder mehrerer Arzneimittel festzustellen oder zu bestätigen,
- b) die Nebenwirkungen eines oder mehrerer Arzneimittel festzustellen oder
- c) die Absorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung eines oder mehrerer Arzneimittel zu untersuchen,

mit dem Ziel, sich von deren Unbedenklichkeit und Wirksamkeit zu überzeugen.

(2) „klinische Prüfung“ jede klinische Studie, die eine der folgenden Bedingungen erfüllt:

- a) Die Prüfpräparate sind nicht zugelassen;
- b) die Prüfpräparate sollen dem Prüfplan der klinischen Studie zufolge nicht gemäß der im betroffenen Mitgliedstaat geltenden Zulassung verwendet werden;
- c) dem Probanden wird vorab eine bestimmte Behandlungsstrategie zugewiesen, die nicht der normalen klinischen Praxis des betroffenen Mitgliedstaats entspricht;
- d) die Entscheidung, die Prüfpräparate zu verschreiben, wird gleichzeitig mit der Entscheidung getroffen, den Probanden in die klinische Studie aufzunehmen;
- e) der Proband wird diagnostischen oder Überwachungsverfahren unterzogen, die über die normale klinische Praxis hinausgehen.

(3) „minimalinterventionelle klinische Prüfung“ eine klinische Prüfung, die folgende Bedingungen erfüllt:

- a) Die Prüfpräparate sind zugelassen;
- b) die Prüfpräparate sollen dem Prüfplan der klinischen Prüfung zufolge gemäß der im betroffenen Mitgliedstaat geltenden Zulassung verwendet werden oder werden in einem der betroffenen Mitgliedstaaten als Standardbehandlung verwendet;
- c) die zusätzlichen diagnostischen oder Überwachungsverfahren stellen im Vergleich zur normalen klinischen Praxis in dem betroffenen Mitgliedstaat nur ein geringfügiges zusätzliches Risiko bzw. eine geringfügige zusätzliche Belastung für die Sicherheit der Probanden dar.

(4) „nichtinterventionelle Studie“ eine klinische Studie, die keine klinische Prüfung ist.

(5) „Prüfpräparat“ ein Arzneimittel, das in einer klinischen Prüfung getestet oder als Vergleichspräparat verwendet wird; dazu gehören auch Plazebos.

- (6) „normale klinische Praxis“ die üblicherweise zur Behandlung, Verhütung oder Diagnose einer Krankheit oder Gesundheitsstörung angewandte Behandlung.
- (7) „Prüfpräparat für neuartige Therapien“ ein Prüfpräparat, das ein Arzneimittel für neuartige Therapien im Sinne des Artikels 2 Absatz 1 der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 des Europäischen Parlaments und des Rates²³ ist.
- (8) „Hilfspräparat“ ein in einer klinischen Prüfung eingesetztes Arzneimittel, das jedoch nicht als Prüfpräparat verwendet wird.
- (9) „zugelassenes Prüfpräparat“ ein gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 oder in einem der betroffenen Mitgliedstaaten gemäß der Richtlinie 2001/83/EG zugelassenes Arzneimittel, das als Prüfpräparat verwendet wird, etwaiger Änderungen der Etikettierung ungeachtet.
- (10) „zugelassenes Hilfspräparat“ ein gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 oder in einem der betroffenen Mitgliedstaaten gemäß der Richtlinie 2001/83/EG zugelassenes Arzneimittel, das als Hilfspräparat verwendet wird, etwaiger Änderungen der Etikettierung ungeachtet.
- (11) „betroffener Mitgliedstaat“ den Mitgliedstaat, in dem ein Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung oder einer wesentlichen Änderung derselben gemäß den Kapiteln II und III dieser Verordnung eingereicht wurde.
- (12) „wesentliche Änderung“ jede Änderung irgendeines Aspekts der klinischen Prüfung, die nach Mitteilung der in den Artikeln 8, 14, 19, 20 und 23 genannten Entscheidung vorgenommen wird und die vermutlich wesentliche Auswirkungen auf die Sicherheit oder Rechte der Probanden oder auf die Zuverlässigkeit und Solidität der im Rahmen der klinischen Prüfung gewonnenen Daten nach sich ziehen wird.
- (13) „Sponsor“ eine Person, ein Unternehmen, eine Einrichtung oder eine Organisation, die bzw. das die Verantwortung für die Einleitung und das Management einer klinischen Prüfung übernimmt.
- (14) „Prüfer“ eine für die Durchführung einer klinischen Prüfung an einer Prüfstelle verantwortliche Person.
- (15) „Proband“ eine Person, die entweder als Empfänger des Prüfpräparats oder als Mitglied einer Kontrollgruppe an einer klinischen Prüfung teilnimmt.
- (16) „Minderjähriger“ eine Person, die gemäß den nationalen Rechtsvorschriften des betroffenen Mitgliedstaats noch nicht alt genug ist, um eine Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen.
- (17) „nicht einwilligungsfähige Person“ eine Person, die aus anderen als aus Altersgründen gemäß den nationalen Rechtsvorschriften des betroffenen Mitgliedstaats nicht in der Lage ist, eine Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen.

²³ ABl. L 324 vom 10.12.2007, S. 121.

- (18) „rechtlicher Vertreter“ eine natürliche oder juristische Person, eine Behörde oder eine Stelle, die gemäß den nationalen Rechtsvorschriften des betroffenen Mitgliedstaats im Namen eines Minderjährigen oder einer nicht einwilligungsfähigen Person die Einwilligung nach Aufklärung erteilen kann.
- (19) „Einwilligung nach Aufklärung“ ein Verfahren, in dem eine Person freiwillig ihre Bereitschaft erklärt, an einer klinischen Prüfung teilzunehmen, nachdem sie über alle Aspekte der Prüfung, die für die Entscheidungsfindung bezüglich der Teilnahme relevant sind, aufgeklärt wurde.
- (20) „Prüfplan“ ein Dokument, in dem Zielsetzung, Planung, Methodik, statistische Überlegungen und Organisation einer klinischen Prüfung beschrieben sind.
- (21) „Herstellung“ die vollständige oder teilweise Herstellung sowie die verschiedenen bei Abfüllung, Abpacken und Etikettierung (einschließlich Verblindung) eingesetzten Verfahren.
- (22) „Beginn der klinischen Prüfung“ die erste Handlung zur Anwerbung potenzieller Probanden, sofern im Prüfplan nicht anders festgelegt.
- (23) „Ende der klinischen Prüfung“ den letzten Besuch bei dem letzten Probanden, sofern im Prüfplan nicht anders festgelegt.
- (24) „Vorübergehende Aussetzung der klinischen Prüfung“ die Unterbrechung der Durchführung einer klinischen Prüfung durch den Sponsor, der die Prüfung jedoch wiederaufzunehmen beabsichtigt.
- (25) „Suspendierung der klinischen Prüfung“ die Unterbrechung der Durchführung einer klinischen Prüfung durch einen Mitgliedstaat.
- (26) „gute klinische Praxis“ einen Katalog ethischer und wissenschaftlicher Qualitätsanforderungen, die bei der Planung, Aus- und Durchführung, Überwachung, Prüfung, Aufzeichnung, Analyse klinischer Prüfungen sowie bei der Berichterstattung darüber eingehalten werden müssen, mit denen sichergestellt wird, dass die Sicherheit und das Wohl der Probanden geschützt werden und die im Rahmen der klinischen Prüfung gewonnenen Daten zuverlässig und solide sind.
- (27) „Inspektion“ eine offiziell von einer zuständigen Behörde durchgeführte Überprüfung von Unterlagen, Einrichtungen, Aufzeichnungen, Qualitätssicherungssystemen und allen sonstigen Ressourcen, die nach Ansicht der zuständigen Behörde im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung stehen und die sich in der Prüfstelle, in den Einrichtungen des Sponsors und/oder des Auftragsforschungsinstituts oder in sonstigen Einrichtungen befinden können, die nach Ansicht der zuständigen Behörde inspiziert werden sollten.
- (28) „unerwünschtes Ereignis“ jedes nachteilige Vorkommnis, das einem Probanden widerfährt, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, und das nicht unbedingt in kausalem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht.
- (29) „schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis“ jedes nachteilige Vorkommnis, das unabhängig von der Dosis eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht, zu einer bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung oder

Invalidität führt, eine kongenitale Anomalie oder ein Geburtsfehler ist, lebensbedrohlich ist oder zum Tod führt.

- (30) „unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung“ eine schwerwiegende Nebenwirkung, deren Art, Schweregrad oder Ergebnis nicht den Referenzinformationen zur Unbedenklichkeit entspricht.

Für die Zwecke dieser Verordnung gilt eine Person, auf die sowohl die Definition des „Minderjährigen“ als auch die der „nicht einwilligungsfähigen Person“ zutrifft, als nicht einwilligungsfähige Person.

Artikel 3

Allgemeiner Grundsatz

Eine klinische Prüfung darf nur durchgeführt werden, wenn

- die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Probanden geschützt sind und
- die im Rahmen der klinischen Prüfung gewonnenen Daten zuverlässig und solide zu sein versprechen.

Kapitel II

Verfahren zur Genehmigung einer klinischen Prüfung

Artikel 4

Vorherige Genehmigung

Für klinische Prüfungen ist eine Genehmigung gemäß diesem Kapitel einzuholen.

Artikel 5

Einreichung eines Antrags

1. Um eine Genehmigung zu erhalten, übermittelt der Sponsor den voraussichtlich betroffenen Mitgliedstaaten über das in Artikel 77 genannten Portal (nachstehend „EU-Portal“) ein Antragsdossier.

Der Sponsor schlägt einen der betroffenen Mitgliedstaaten als berichterstattenden Mitgliedstaat vor.

Wünscht der vorgeschlagene Mitgliedstaat diese Aufgabe nicht zu übernehmen, einigt er sich mit einem anderen betroffenen Mitgliedstaat darauf, dass dieser die Aufgabe übernimmt. Erklärt sich keiner der betroffenen Mitgliedstaaten bereit, als berichterstattender Mitgliedstaat tätig zu werden, übernimmt der ursprünglich vorgeschlagene Mitgliedstaat diese Aufgabe.

2. Innerhalb von sechs Tagen nach Einreichung des Antragsdossiers teilt der für die Rolle des berichterstattenden Mitgliedstaats vorgeschlagene Mitgliedstaat dem Sponsor über das EU-Portal Folgendes mit:

- (a) Ob er der berichterstattende Mitgliedstaat ist oder ob ein anderer betroffener Mitgliedstaat diese Aufgabe übernommen hat;
 - (b) ob die klinische Prüfung in den Geltungsbereich dieser Verordnung fällt;
 - (c) ob der Antrag gemäß Anhang I vollständig ist;
 - (d) ob es sich tatsächlich um eine minimalinterventionelle klinische Prüfung handelt, falls der Sponsor dies geltend gemacht hat.
3. Übermittelt der für die Rolle des berichterstattenden Mitgliedstaats vorgeschlagene Mitgliedstaat dem Sponsor nicht innerhalb von sechs Tagen die in Absatz 2 genannten Informationen, so gilt die beantragte klinische Prüfung als in den Geltungsbereich dieser Verordnung fallend, der Antrag als vollständig, die klinische Prüfung als minimalinterventionell, sofern vom Sponsor geltend gemacht, und der für die Rolle des berichterstattenden Mitgliedstaats vorgeschlagene Mitgliedstaat übernimmt diese Aufgabe.
4. Stellt der für die Rolle des berichterstattenden Mitgliedstaats vorgeschlagene Mitgliedstaat fest, dass der Antrag unvollständig ist, die beantragte klinische Prüfung nicht in den Geltungsbereich dieser Verordnung fällt oder dass es sich bei der klinischen Prüfung nicht, wie vom Sponsor geltend gemacht, um eine minimalinterventionelle klinische Prüfung handelt, so teilt er dies dem Sponsor über das EU-Portal mit und setzt ihm eine Frist von höchstens sechs Tagen zur Stellungnahme oder Ergänzung des Antrags über das EU-Portal.

Gibt der Sponsor innerhalb der in Unterabsatz 1 genannten Frist keine Stellungnahme ab bzw. ergänzt er den Antrag nicht innerhalb dieser Frist, gilt der Antrag als zurückgezogen.

Übermittelt der für die Rolle des berichterstattenden Mitgliedstaats vorgeschlagene Mitgliedstaat dem Sponsor nicht innerhalb von drei Tagen nach Eingang der Stellungnahme bzw. des vollständigen Antrags die in Absatz 2 Buchstaben a bis d genannten Informationen, so gilt der Antrag als vollständig, die beantragte klinische Prüfung als in den Geltungsbereich dieser Verordnung fallend, die klinische Prüfung als minimalinterventionell, sofern vom Sponsor geltend gemacht, und der für die Rolle des berichterstattenden Mitgliedstaats vorgeschlagene Mitgliedstaat übernimmt diese Aufgabe.

5. Für die Zwecke dieses Kapitels gilt das Datum, an dem dem Sponsor die in Absatz 2 genannten Informationen übermittelt wurden, als Datum der Validierung des Antrags. Werden dem Sponsor keine Informationen übermittelt, gilt der letzte Tag der in Absatz 2 bzw. 4 genannten Frist als Datum der Validierung des Antrags.

Artikel 6

Bewertungsbericht –in Teil I zu behandelnde Aspekte

1. Der berichterstattende Mitgliedstaat bewertet den Antrag nach folgenden Kriterien:
- (a) Konformität mit Kapitel V in Bezug auf

- i) den erwarteten therapeutischen Nutzen und den Nutzen für die öffentliche Gesundheit unter Berücksichtigung
 - der Eigenschaften der Prüfpräparate und des Wissens darüber;
 - der Relevanz der klinischen Prüfung unter Berücksichtigung des aktuellen Stands der Wissenschaft und der Frage, ob die klinische Prüfung von den für die Bewertung und Zulassung von Arzneimitteln zuständigen Regulierungsbehörden empfohlen oder angeordnet wurde;
 - der Zuverlässigkeit und Solidität der im Rahmen der klinischen Prüfung gewonnenen Daten unter Einbeziehung des statistischen Ansatzes, der Prüfungsaufbaus und der Methodik (einschließlich Probenumfang, Randomisierung, Komparatoren und Endpunkte);
 - ii) die Risiken und Nachteile für den Probanden unter Berücksichtigung
 - der Eigenschaften der Prüfpräparate und der Hilfspräparate sowie des Wissens darüber;
 - der Merkmale der Intervention im Vergleich zur normalen klinischen Praxis;
 - der Sicherheitsmaßnahmen, einschließlich der Vorkehrungen zur Risikominimierung, Überwachung und Sicherheitsberichterstattung und des Sicherheitsplans;
 - des Risikos, das das Krankheitsbild, für dessen Behandlung das Prüfpräparat getestet wird, für die Gesundheit des Probanden darstellt;
- (b) Erfüllung der Anforderungen an Herstellung und Einfuhr von Prüfpräparaten und Hilfspräparaten gemäß Kapitel IX;
- (c) Erfüllung der Etikettierungsvorschriften gemäß Kapitel X;
- (d) Vollständigkeit und Angemessenheit der Prüferinformationen.
2. Der berichterstattende Mitgliedstaat erstellt einen Bewertungsbericht. Die in Absatz 1 genannten Aspekte werden in Teil I des Bewertungsberichts abgehandelt.
3. Der Bewertungsbericht enthält eine der folgenden Schlussfolgerungen zu den in Teil I des Bewertungsberichts behandelten Aspekten:
- a) die Durchführung der klinischen Prüfung ist unter Berücksichtigung der in dieser Verordnung festgelegten Anforderungen vertretbar;
 - b) die Durchführung der klinischen Prüfung ist unter Berücksichtigung der in dieser Verordnung festgelegten Anforderungen vertretbar; sie sollte jedoch besonderen Auflagen unterworfen sein, die in der Schlussfolgerung genau aufgeführt sind;

- c) die Durchführung der klinischen Prüfung ist unter Berücksichtigung der in dieser Verordnung festgelegten Anforderungen nicht vertretbar.
4. Der berichterstattende Mitgliedstaat übermittelt Teil I des Bewertungsberichts, einschließlich der Schlussfolgerung, dem Sponsor und den übrigen betroffenen Mitgliedstaaten innerhalb folgender Fristen:
- (a) innerhalb von 10 Tagen nach Eingang des Antrags, wenn es sich um eine minimalinterventionelle klinische Prüfung handelt;
 - (b) innerhalb von 25 Tagen nach Validierung des Antrags, wenn es sich nicht um eine minimalinterventionelle klinische Prüfung handelt;
 - (c) innerhalb von 30 Tagen nach Eingang des Antrags, wenn es sich um eine klinische Prüfung mit einem Prüfpräparat für neuartige Therapien handelt.

Für die Zwecke dieses Kapitels gilt das Datum, an dem der Bewertungsbericht dem Sponsor und den übrigen betroffenen Mitgliedstaaten übermittelt wird, als Bewertungsdatum.

5. Bis zum Bewertungsdatum kann jeder betroffene Mitgliedstaat dem berichterstattenden Mitgliedstaat Anmerkungen zu dem Antrag übermitteln. Der berichterstattende Mitgliedstaat berücksichtigt diese Anmerkungen gebührend.
6. Einzig der berichterstattende Mitgliedstaat darf im Zeitraum zwischen Validierung und Bewertung auf der Grundlage der in Absatz 5 genannten Anmerkungen den Sponsor um zusätzliche Erläuterungen ersuchen.

Um diese zusätzlichen Erläuterungen einzuholen, kann der berichterstattende Mitgliedstaat die in Absatz 4 genannte Frist bei minimalinterventionellen klinischen Prüfungen für bis zu 10 Tage und bei anderen klinischen Prüfungen für bis zu 20 Tage unterbrechen.

Beträgt die verbleibende Frist für die Vorlage von Teil I des Bewertungsberichts bei Eingang der zusätzlichen Erläuterungen bei klinischen Prüfungen mit geringer Intervention weniger als drei Tage und bei anderen klinischen Prüfungen weniger als fünf Tage, wird sie auf drei bzw. fünf Tage verlängert.

Legt der Sponsor innerhalb der vom berichterstattenden Mitgliedstaat gemäß Unterabsatz 2 gesetzten Frist keine zusätzlichen Erläuterungen vor, gilt der Antrag als zurückgezogen.

Sowohl das Ersuchen um zusätzliche Erläuterungen als auch die zusätzlichen Erläuterungen werden über das EU-Portal übermittelt.

7. Der Sponsor darf den Antrag auch von sich aus ändern, jedoch nur im Zeitraum zwischen Validierung und Bewertung und nur in hinreichend begründeten Fällen. In einem solchen Fall kann der berichterstattende Mitgliedstaat, je nach Umfang der Änderung des Antrags, die in Absatz 4 genannte Frist für bis zu 60 Tage unterbrechen.

Artikel 7
Bewertungsbericht –in Teil II zu behandelnde Aspekte

1. Jeder Mitgliedstaat bewertet den Antrag für sein Hoheitsgebiet nach folgenden Kriterien:
 - (a) Erfüllung der Anforderungen an die Einwilligung nach Aufklärung gemäß Kapitel V;
 - (b) Konformität der Vorkehrungen für Entlohnung oder Entschädigung der Prüfer und Probanden mit den Anforderungen des Kapitels VI;
 - (c) Konformität der Vorkehrungen für die Anwerbung von Probanden mit den Anforderungen des Kapitels V;
 - (d) Konformität mit der Richtlinie 95/46/EG;
 - (e) Konformität mit Artikel 46;
 - (f) Konformität mit Artikel 47;
 - (g) Konformität mit Artikel 72;
 - (h) Konformität mit den Bestimmungen über die Gewinnung, Lagerung und zukünftige Verwendung der vom Probanden genommenen biologischen Proben.

Die in Unterabsatz 1 genannten Aspekte werden in Teil II des Bewertungsberichts abgehandelt.

2. Jeder Mitgliedstaat nimmt seine Bewertung innerhalb von 10 Tagen nach Validierung des Antrags vor. In begründeten Fällen kann er den Sponsor innerhalb dieser Frist um zusätzliche Erläuterungen zu den in Absatz 1 aufgeführten Aspekten ersuchen.
3. Um zusätzliche Erläuterungen vom Sponsor einzuholen, kann der betroffene Mitgliedstaat die in Absatz 2 genannte Frist für höchstens 10 Tage unterbrechen.

Beträgt die verbleibende Frist für die Vorlage der Bewertung gemäß Absatz 1 bei Eingang der zusätzlichen Erläuterungen weniger als fünf Tage, so wird sie auf fünf Tage verlängert.

Legt der Sponsor innerhalb der vom Mitgliedstaat gemäß Unterabsatz 1 gesetzten Frist keine zusätzlichen Erläuterungen vor, gilt der Antrag als zurückgezogen. Die Rücknahme des Antrags erfolgt nur für den betroffenen Mitgliedstaat.

Sowohl das Ersuchen als auch die zusätzlichen Erläuterungen werden über das EU-Portal übermittelt.

Artikel 8
Entscheidung über die klinische Prüfung

1. Jeder betroffene Mitgliedstaat teilt dem Sponsor über das EU-Portal mit, ob er die klinische Prüfung genehmigt, unter Auflagen genehmigt oder eine Genehmigung ablehnt.

Die Mitteilung erfolgt in Form einer einzigen Entscheidung innerhalb von 10 Tagen nach der Bewertung oder dem letzten Tag der Bewertung gemäß Artikel 7, wobei der spätere Zeitpunkt maßgebend ist.

2. Gelangte der berichterstattende Mitgliedstaat in Bezug auf Teil I des Bewertungsberichts zu dem Schluss, dass die Durchführung der klinischen Prüfung vertretbar oder unter Auflagen vertretbar ist, so übernimmt der betroffene Mitgliedstaat die Schlussfolgerung des berichterstattenden Mitgliedstaats.

Abweichend von Unterabsatz 1 darf ein betroffener Mitgliedstaat die Schlussfolgerung des berichterstattenden Mitgliedstaats ablehnen, jedoch nur aus folgenden Gründen:

- (a) Erhebliche Unterschiede zwischen dem betroffenen Mitgliedstaat und dem berichterstattenden Mitgliedstaat hinsichtlich der normalen klinischen Praxis, die dazu führen würden, dass ein Proband eine schlechtere Behandlung erhalten würde als gemäß normaler klinischer Praxis;
- (b) Verstoß gegen die in Artikel 86 genannten nationalen Rechtsvorschriften.

Lehnt der betroffene Mitgliedstaat die Schlussfolgerung gemäß Unterabsatz 2 Buchstabe a ab, so übermittelt er der Kommission, sämtlichen Mitgliedstaaten und dem Sponsor über das EU-Portal seine mit wissenschaftlichen und sozioökonomischen Argumenten ausführlich begründete Ablehnung sowie eine Zusammenfassung der Begründung.

3. Ist die klinische Prüfung gemäß Teil I des Bewertungsberichts vertretbar oder unter Auflagen vertretbar, so enthält die Entscheidung des betroffenen Mitgliedstaats seine Schlussfolgerung zu Teil II des Bewertungsberichts.
4. Teilt der betroffene Mitgliedstaat dem Sponsor seine Entscheidung nicht innerhalb der in Absatz 1 genannten Frist mit, gilt die Schlussfolgerung in Bezug auf Teil I des Bewertungsberichts als Entscheidung des betroffenen Mitgliedstaates über den Antrag auf Genehmigung der klinischen Prüfung.
5. Nach dem Bewertungsdatum darf der betroffene Mitgliedstaat keine zusätzlichen Erläuterungen vom Sponsor verlangen.
6. Für die Zwecke dieses Kapitels gilt das Datum, an dem dem Sponsor die in Absatz 1 genannte Entscheidung übermittelt wurden, als Notifizierungsdatum. Wurde der Sponsor nicht gemäß Absatz 1 unterrichtet, so gilt der letzte Tag der in Absatz 1 genannten Frist als Notifizierungsdatum.

Artikel 9
Den Antrag bewertende Personen

1. Die Mitgliedstaaten sorgen dafür, dass die Personen, die den Antrag validieren und bewerten, keine Interessenkonflikte haben, unabhängig vom Sponsor, der Einrichtung, an der die Prüfung durchgeführt wird, und den daran beteiligten Prüfern sowie frei von jeder anderen unzulässigen Beeinflussung sind.
2. Die Mitgliedstaaten sorgen dafür, dass die Bewertung von einer angemessenen Anzahl von Personen gemeinsam vorgenommen wird, die zusammengenommen über die erforderlichen Qualifikationen und Erfahrungen verfügen.
3. Bei der Bewertung wird der Gesichtspunkt mindestens einer Person einbezogen, die nicht in erster Linie den wissenschaftlichen Standpunkt vertritt. Einbezogen wird auch der Gesichtspunkt mindestens eines Patienten.

Artikel 10
Besondere Berücksichtigung schutzbedürftiger Bevölkerungsgruppen

1. Handelt es sich bei den Probanden um Minderjährige, wird bei der Bewertung eines Antrags auf Genehmigung einer klinischen Prüfung pädiatrisches Fachwissen herangezogen oder Beratung im Hinblick auf die klinischen, ethischen und psychosozialen Probleme speziell im pädiatrischen Bereich eingeholt.
2. Handelt es sich bei den Probanden um nicht einwilligungsfähige Personen, wird bei der Bewertung eines Antrags auf Genehmigung einer klinischen Prüfung Fachwissen zu der spezifischen Erkrankung oder der betreffenden Patientengruppe herangezogen oder Beratung im Hinblick auf die klinischen, ethischen und psychosozialen Probleme speziell im Zusammenhang mit der spezifischen Erkrankung und der betreffenden Patientengruppe eingeholt.
3. Bei Anträgen auf Genehmigung klinischer Prüfungen gemäß Artikel 32 werden insbesondere die Umstände der Durchführung der klinischen Prüfung betrachtet.

Artikel 11
Einreichung und Bewertung von Anträgen, die nur die in Teil I des Bewertungsberichts behandelten Aspekte betreffen

Der Sponsor kann darum ersuchen, dass ein Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung, seine Bewertung und die Entscheidung darüber sich nur auf die in Teil I des Bewertungsberichts behandelten Aspekte erstrecken.

Nachdem ihm die Entscheidung über die in Teil I behandelten Aspekte mitgeteilt worden ist, kann er dann eine Genehmigung beantragen, die sich nur auf die in Teil II des Bewertungsberichts behandelten Aspekte erstreckt. In einem solchen Fall wird der Antrag gemäß Artikel 7 bewertet und der betroffene Mitgliedstaat übermittelt seine Entscheidung hinsichtlich des Teils II des Bewertungsberichts gemäß Artikel 8.

Artikel 12
Rücknahme

Bis zum Bewertungsdatum kann der Sponsor seinen Antrag jederzeit zurückziehen. Der Antrag wird in einem solchen Fall in allen betroffenen Mitgliedstaaten zurückgezogen.

Artikel 13
Neueinreichung

Dieses Kapitel berührt nicht das Recht des Sponsors, nach Ablehnung einer Genehmigung oder Rücknahme eines Antrag in einem betroffenen Zielmitgliedstaat erneut einen Antrag einzureichen. Der Antrag wird als neuer Antrag auf Genehmigung einer anderen klinischen Prüfung betrachtet.

Artikel 14
Spätere Ausweitung auf einen weiteren Mitgliedstaat

1. Wünscht der Sponsor eine genehmigte klinische Prüfung auf einen anderen Mitgliedstaat auszuweiten (nachstehend „zusätzlicher betroffener Mitgliedstaat“), reicht er über das EU-Portal bei dem betreffenden Mitgliedstaat ein Antragsdossier ein.

Ein solcher Antrag kann erst nach dem Datum der Notifizierung der ursprünglichen Entscheidung über die Genehmigung erfolgen.

2. Der für den Antrag nach Absatz 1 zuständige berichterstattende Mitgliedstaat ist der Mitgliedstaat, der diese Rolle auch im ursprünglichen Genehmigungsverfahren innehatte.
3. Der zusätzliche betroffene Mitgliedstaat teilt dem Sponsor über das EU-Portal im Wege einer einzigen Entscheidung innerhalb folgender Fristen mit, ob er die klinische Prüfung genehmigt, unter Auflagen genehmigt oder eine Genehmigung ablehnt:
 - (a) 25 Tage nach Einreichung des Antrags gemäß Absatz 1, wenn es sich um eine minimalinterventionelle klinische Prüfung handelt;
 - (b) 35 Tage nach Einreichung des Antrags gemäß Absatz 1, wenn es sich nicht um eine minimalinterventionelle klinische Prüfung handelt;
 - (c) 40 Tage nach Einreichung des Antrags gemäß Absatz 1, wenn es sich um eine klinische Prüfung mit einem Prüfpräparat für neuartige Therapien handelt.

4. Gelangte der berichterstattende Mitgliedstaat in Bezug auf Teil I des Bewertungsberichts zu dem Schluss, dass die Durchführung der klinischen Prüfung vertretbar oder unter Auflagen vertretbar ist, so übernimmt der zusätzliche Mitgliedstaat die Schlussfolgerung gemäß Artikel 6 Absatz 3 des berichterstattenden Mitgliedstaats.

Abweichend von Unterabsatz 1 darf ein zusätzlicher Mitgliedstaat die Schlussfolgerung des berichterstattenden Mitgliedstaats ablehnen, jedoch nur aus folgenden Gründen:

- (a) Erhebliche Unterschiede zwischen dem betroffenen Mitgliedstaat und dem berichterstattenden Mitgliedstaat hinsichtlich der normalen klinischen Praxis, die dazu führen würden, dass ein Proband eine schlechtere Behandlung erhalten würde als gemäß normaler klinischer Praxis;
- (b) Verstoß gegen die in Artikel 86 genannten nationalen Rechtsvorschriften.

Lehnt der zusätzliche Mitgliedstaat die Schlussfolgerung gemäß Unterabsatz 2 Buchstabe a ab, so übermittelt er der Kommission, sämtlichen Mitgliedstaaten und dem Sponsor über das EU-Portal seine mit wissenschaftlichen und sozioökonomischen Argumenten ausführlich begründete Ablehnung sowie eine Zusammenfassung der Begründung.

- 5. Vom Datum der Einreichung des Antrags gemäß Absatz 1 bis Ablauf der einschlägigen in Absatz 3 genannten Frist kann der zusätzliche betroffene Mitgliedstaat dem berichterstattenden Mitgliedstaat Anmerkungen zu dem Antrag übermitteln.
- 6. Einzig der berichterstattende Mitgliedstaat darf im Zeitraum zwischen dem Eingangsdatum des Antrags gemäß Absatz 1 und dem Ablauf der einschlägigen in Absatz 3 genannten Frist auf der Grundlage der in Absatz 5 genannten Anmerkungen den Sponsor um zusätzliche Erläuterungen zu Teil I des Bewertungsberichts ersuchen.

Um diese zusätzlichen Erläuterungen einzuholen, kann der berichterstattende Mitgliedstaat die einschlägige in Absatz 3 genannte Frist bei minimalinterventionellen klinischen Prüfungen für bis zu 10 Tage und bei anderen klinischen Prüfungen für bis zu 20 Tage unterbrechen.

Beträgt die verbleibende Frist für die Notifizierung der Entscheidung gemäß Absatz 4 bei Eingang der zusätzlichen Erläuterungen bei minimalinterventionellen klinischen Prüfungen weniger als drei Tage und bei anderen klinischen Prüfungen weniger als fünf Tage, kann sie auf drei bzw. fünf Tage verlängert werden.

Legt der Sponsor innerhalb der vom berichterstattenden Mitgliedstaat gemäß Unterabsatz 2 gesetzten Frist keine zusätzlichen Erläuterungen vor, gilt der Antrag als zurückgezogen.

Sowohl das Ersuchen als auch die zusätzlichen Erläuterungen werden über das EU-Portal übermittelt.

- 7. Der zusätzliche betroffene Mitgliedstaat bewertet den Antrag innerhalb von 10 Tagen nach dem Einreichungsdatum des Antrags gemäß Absatz 1 für sein Hoheitsgebiet hinsichtlich der in Teil II des Bewertungsberichts behandelten Aspekte. Innerhalb dieses Zeitraums kann er in begründeten Fällen zusätzliche Erläuterungen zu den in Teil II des Bewertungsberichts behandelten Aspekten vom Sponsor anfordern, jedoch nur für sein Hoheitsgebiet.

8. Um die zusätzlichen Erläuterungen einzuholen, kann der zusätzliche betroffene Mitgliedstaat die in Absatz 7 genannte Frist für höchstens 10 Tage unterbrechen. Beträgt die verbleibende Frist für die Bewertung der in Teil II des Bewertungsberichts behandelten Aspekte bei Eingang der zusätzlichen Erläuterungen weniger als fünf Tage, so wird sie auf fünf Tage verlängert.

Sowohl das Ersuchen um zusätzliche Erläuterungen als auch die zusätzlichen Erläuterungen werden über das EU-Portal übermittelt.
9. Ist die klinische Prüfung gemäß Teil I des Bewertungsberichts vertretbar oder unter Auflagen vertretbar, so enthält die Entscheidung des betroffenen Mitgliedstaats seine Schlussfolgerung zu Teil II des Bewertungsberichts.
10. Teilt der zusätzliche betroffene Mitgliedstaat dem Sponsor seine Entscheidung nicht innerhalb der einschlägigen in Absatz 3 genannten Frist mit, gilt die Schlussfolgerung in Bezug auf Teil I des Bewertungsberichts als Entscheidung des zusätzlichen betroffenen Mitgliedstaates über den Antrag auf Genehmigung der klinischen Prüfung.
11. Ein Antrag gemäß diesem Artikel darf nicht gestellt werden, wenn hinsichtlich der betreffenden klinischen Prüfung ein Verfahren gemäß Kapitel III anhängig ist.

Kapitel III

Verfahren zur Genehmigung einer wesentlichen Änderung einer klinischen Prüfung

Artikel 15 *Allgemeine Grundsätze*

Eine wesentliche Änderung darf nur vorgenommen werden, wenn sie gemäß dem in diesem Kapitel niedergelegten Verfahren genehmigt wurde.

Artikel 16 *Einreichung des Antrags*

Um eine Genehmigung zu erhalten, übermittelt der Sponsor den betroffenen Mitgliedstaaten über das EU-Portal ein Antragsdossier.

Artikel 17 *Validierung eines Antrags auf Genehmigung einer wesentlichen Änderung eines in Teil I des Bewertungsberichts behandelten Aspekts*

1. Der für den Antrag auf Genehmigung einer wesentlichen Änderung zuständige berichterstattende Mitgliedstaat ist der Mitgliedstaat, der diese Rolle auch im ursprünglichen Genehmigungsverfahren innehatte.
2. Innerhalb von vier Tagen nach Einreichung des Antragsdossiers teilt der berichterstattende Mitgliedstaat dem Sponsor über das EU-Portal Folgendes mit:

- (a) Ob die wesentliche Änderung einen in Teil I des Bewertungsberichts behandelten Aspekt betrifft;
 - (b) ob der Antrag gemäß Anhang II vollständig ist;
 - (c) ob die klinische Prüfung auch nach der wesentlichen Änderung noch eine minimalinterventionelle klinische Prüfung ist, falls der Antrag eine solche betrifft.
3. Unterrichtet der berichterstattende Mitgliedstaat den Sponsor nicht innerhalb der in Absatz 2 genannten Frist, so gilt die beantragte wesentliche Änderung als in Teil I des Bewertungsberichts behandelte Aspekte betreffend, der Antrag als vollständig und die klinische Prüfung weiterhin als minimalinterventionelle klinische Prüfung, falls der Antrag eine solche betraf.
4. Stellt der berichterstattende Mitgliedstaat fest, dass der Antrag keinen in Teil I des Bewertungsberichts behandelten Aspekt betrifft, unvollständig ist oder die klinische Prüfung entgegen dem Vorbringen des Sponsors nach der wesentlichen Änderung keine minimalinterventionelle klinische Prüfung mehr ist, so teilt er dies dem Sponsor über das EU-Portal mit und setzt ihm eine Frist von höchstens sechs Tagen zur Stellungnahme oder Ergänzung des Antrags über das EU-Portal.
- Gibt der Sponsor innerhalb der in Unterabsatz 1 genannten Frist keine Stellungnahme ab bzw. ergänzt er den Antrag nicht innerhalb dieser Frist, gilt der Antrag als zurückgezogen.
- Unterrichtet der berichterstattende Mitgliedstaat den Sponsor nach Eingang der Stellungnahme bzw. des vollständigen Antrags nicht innerhalb von drei Tagen gemäß Absatz 2 Buchstaben a bis c, so gilt der Antrag als vollständig und die klinische Prüfung nach der wesentlichen Änderung weiterhin als minimalinterventionelle klinische Prüfung, falls der Antrag eine solche betraf.
5. Für die Zwecke der Artikel 18, 19 und 22 gilt das Datum, an dem dem Sponsor die in Absatz 2 genannten Informationen übermittelt wurden, als Datum der Validierung des Antrags. Werden dem Sponsor keine Informationen übermittelt, gilt der letzte Tag der in Absatz 2 bzw. 4 genannten Frist als Datum der Validierung des Antrags.

Artikel 18

Bewertung einer wesentlichen Änderung, die einen in Teil I des Bewertungsberichts behandelten Aspekt betrifft

- 1. Der berichterstattende Mitgliedstaat bewertet den Antrag und erstellt einen Bewertungsbericht.
- 2. Der Bewertungsbericht enthält eine der folgenden Schlussfolgerungen zu den in Teil I des Bewertungsberichts behandelten Aspekten:
 - (a) die wesentliche Änderung ist unter Berücksichtigung der in dieser Verordnung festgelegten Anforderungen vertretbar;

- (b) die wesentliche Änderung ist unter Berücksichtigung der in dieser Verordnung festgelegten Anforderungen vertretbar; sie sollte jedoch besonderen Auflagen unterworfen sein, die in der Schlussfolgerung genau aufgeführt sind;
 - (c) die wesentliche Änderung ist unter Berücksichtigung der in dieser Verordnung festgelegten Anforderungen nicht vertretbar.
3. Der berichterstattende Mitgliedstaat übermittelt Teil I des Bewertungsberichts, einschließlich der Schlussfolgerung, dem Sponsor und den übrigen betroffenen Mitgliedstaaten innerhalb von 15 Tagen nach Validierung:

Für die Zwecke dieses Artikels und der Artikel 19 und 23 gilt das Datum, an dem der Bewertungsbericht dem Sponsor und den übrigen betroffenen Mitgliedstaaten übermittelt wird, als Bewertungsdatum.

4. Bis zum Bewertungsdatum kann jeder betroffene Mitgliedstaat dem berichterstattenden Mitgliedstaat Anmerkungen zu dem Antrag übermitteln. Der berichterstattende Mitgliedstaat berücksichtigt diese Anmerkungen gebührend.
5. Einzig der berichterstattende Mitgliedstaat darf im Zeitraum zwischen Validierung und Bewertung auf der Grundlage der in Absatz 4 genannten Anmerkungen den Sponsor um zusätzliche Erläuterungen ersuchen.

Um diese zusätzlichen Erläuterungen einzuholen, kann der berichterstattende Mitgliedstaat die in Absatz 4 genannte Frist für höchstens 10 Tage unterbrechen.

Beträgt die verbleibende Frist für die Bewertung der in Teil I des Bewertungsberichts behandelten Aspekte bei Eingang der zusätzlichen Erläuterungen weniger als fünf Tage, so wird sie auf fünf Tage verlängert.

Legt der Sponsor innerhalb der vom berichterstattenden Mitgliedstaat gemäß Unterabsatz 2 gesetzten Frist keine zusätzlichen Erläuterungen vor, gilt der Antrag als zurückgezogen.

Sowohl das Ersuchen als auch die zusätzlichen Erläuterungen werden über das EU-Portal übermittelt.

6. Der Sponsor darf den Antrag auch von sich aus ändern, jedoch nur im Zeitraum zwischen Validierung und Bewertung und nur in hinreichend begründeten Fällen. In einem solchen Fall kann der berichterstattende Mitgliedstaat, je nach Umfang der Änderung des Antrags, die in Absatz 3 genannte Frist für bis zu 60 Tage unterbrechen.

Artikel 19

Entscheidung über die wesentliche Änderung eines in Teil I des Bewertungsberichts behandelten Aspekts

1. Jeder betroffene Mitgliedstaat teilt dem Sponsor über das EU-Portal mit, ob er die wesentliche Änderung genehmigt, unter Auflagen genehmigt oder eine Genehmigung ablehnt.

Die Notifizierung erfolgt im Wege einer einzigen Entscheidung innerhalb von 10 Tagen nach dem Bewertungsdatum.

2. Gelangte der berichterstattende Mitgliedstaat zu dem Schluss, dass die wesentliche Änderung vertretbar oder unter Auflagen vertretbar ist, so übernimmt der betroffene Mitgliedstaat diese Schlussfolgerung des berichterstattenden Mitgliedstaats.

Abweichend von Unterabsatz 1 darf ein betroffener Mitgliedstaat die Schlussfolgerung des berichterstattenden Mitgliedstaats ablehnen, jedoch nur aus folgenden Gründen:

- (a) Erhebliche Unterschiede zwischen dem betroffenen Mitgliedstaat und dem berichterstattenden Mitgliedstaat hinsichtlich der normalen klinischen Praxis, die dazu führen würden, dass ein Proband eine schlechtere Behandlung erhalten würde als gemäß normaler klinischer Praxis;
- (b) Verstoß gegen die in Artikel 86 genannten nationalen Rechtsvorschriften.

Lehnt der betroffene Mitgliedstaat die Schlussfolgerung gemäß Unterabsatz 2 Buchstabe a ab, so übermittelt er der Kommission, sämtlichen Mitgliedstaaten und dem Sponsor über das EU-Portal seine mit wissenschaftlichen und sozioökonomischen Argumenten ausführlich begründete Ablehnung sowie eine Zusammenfassung der Begründung.

3. Teilt der betroffene Mitgliedstaat dem Sponsor seine Entscheidung nicht innerhalb der in Absatz 1 genannten Frist mit, gilt die Schlussfolgerung des Bewertungsberichts als Entscheidung des betroffenen Mitgliedstaates über den Antrag auf Genehmigung der wesentlichen Änderung.

Artikel 20

Validierung, Bewertung und Entscheidung betreffend eine wesentliche Änderung eines in Teil II des Bewertungsberichts behandelten Aspekts

1. Innerhalb von vier Tagen nach Einreichung des Antragsdossiers teilt der betroffene Mitgliedstaat dem Sponsor über das EU-Portal Folgendes mit:
 - (a) Ob die wesentliche Änderung einen in Teil II des Bewertungsberichts behandelten Aspekt betrifft und
 - (b) ob der Antrag gemäß Anhang II vollständig ist.
2. Unterrichtet der betroffene Mitgliedstaat den Sponsor nicht innerhalb der in Absatz 1 genannten Frist, so gilt die beantragte wesentliche Änderung als in Teil II des Bewertungsberichts behandelte Aspekte betreffend und der Antrag als vollständig.
3. Stellt der betroffene Mitgliedstaat fest, dass der Antrag keinen in Teil II des Bewertungsberichts behandelten Aspekt betrifft oder unvollständig ist, so teilt er dies dem Sponsor über das EU-Portal mit und setzt ihm eine Frist von höchstens sechs Tagen zur Stellungnahme oder Ergänzung des Antrags über das EU-Portal.

Gibt der Sponsor innerhalb der in Unterabsatz 1 genannten Frist keine Stellungnahme ab bzw. ergänzt er den Antrag nicht innerhalb dieser Frist, gilt der Antrag als zurückgezogen.

Übermittelt der betroffene Mitgliedstaat dem Sponsor nicht innerhalb von drei Tagen nach Eingang der Stellungnahme bzw. des vollständigen Antrags die in Absatz 1 Buchstaben a und b genannten Informationen, so gilt die beantragte wesentliche Änderung als in Teil II des Bewertungsberichts behandelte Aspekte betreffend und der Antrag als vollständig.

4. Für die Zwecke dieses Artikels gilt das Datum, an dem dem Sponsor die in Absatz 1 genannten Informationen übermittelt wurden, als Datum der Validierung des Antrags. Werden dem Sponsor keine Informationen übermittelt, gilt der letzte Tag der in Absatz 1 bzw. 3 genannten Frist als Datum der Validierung des Antrags.
5. Der betroffene Mitgliedstaat bewertet den Antrag und teilt dem Sponsor über das EU-Portal mit, ob er die wesentliche Änderung genehmigt, unter Auflagen genehmigt oder eine Genehmigung ablehnt.

Die Notifizierung erfolgt im Wege einer einzigen Entscheidung innerhalb von 10 Tagen nach dem Datum der Validierung.

6. Innerhalb des Zeitraums gemäß Absatz 5 Unterabsatz 2 kann der betroffene Mitgliedstaat in begründeten Fällen zusätzliche Erläuterungen zu der wesentlichen Änderung vom Sponsor anfordern, jedoch nur für sein Hoheitsgebiet.

Um die zusätzlichen Erläuterungen einzuholen, kann der betroffene Mitgliedstaat die Frist gemäß Absatz 5 Unterabsatz 2 für höchstens 10 Tage unterbrechen.

Beträgt die verbleibende Frist für die Notifizierung der Entscheidung gemäß Absatz 5 Unterabsatz 2 bei Eingang der zusätzlichen Erläuterungen weniger als fünf Tage, so wird sie auf fünf Tage verlängert.

Legt der Sponsor innerhalb der vom Mitgliedstaat gemäß den Unterabsätzen 1 und 2 gesetzten Frist keine zusätzlichen Erläuterungen vor, gilt der Antrag als zurückgezogen.

Sowohl das Ersuchen als auch die zusätzlichen Erläuterungen werden über das EU-Portal übermittelt.

7. Teilt der betroffene Mitgliedstaat dem Sponsor seine Entscheidung nicht innerhalb der in den Absätzen 5 bzw. 6 genannten Fristen mit, so gilt die wesentliche Änderung als genehmigt.

Artikel 21

Wesentliche Änderung betreffend sowohl in Teil I als auch in Teil II des Bewertungsberichts behandelte Aspekte

1. Betrifft eine wesentliche Änderung sowohl in Teil I als auch in Teil II des Bewertungsberichts behandelte Aspekte, wird der Antrag auf Genehmigung der wesentlichen Änderung gemäß Artikel 17 validiert.

2. Die in Teil I des Bewertungsberichts behandelten Aspekte werden gemäß Artikel 18, die in Teil II des Bewertungsberichts behandelten Aspekte gemäß Artikel 22 bewertet.

Artikel 22

Bewertung einer wesentlichen Änderung, die sowohl in Teil I behandelte Aspekte als auch in Teil II behandelte Aspekte betrifft – Bewertung der in Teil II des Bewertungsberichts behandelten Aspekte

1. Jeder betroffene Mitgliedstaat bewertet innerhalb von 10 Tagen nach Validierung für sein Hoheitsgebiet die Aspekte der wesentlichen Änderung, die in Teil II des Bewertungsberichts behandelt werden.
2. Innerhalb des Zeitraums gemäß Absatz 1 kann der betroffene Mitgliedstaat in begründeten Fällen zusätzliche Erläuterungen zu der wesentlichen Änderung vom Sponsor anfordern, jedoch nur für sein Hoheitsgebiet.
3. Um zusätzliche Erläuterungen vom Sponsor einzuholen, kann der betroffene Mitgliedstaat die Frist gemäß Absatz 1 für höchstens 10 Tage unterbrechen.

Beträgt die verbleibende Frist für die Bewertung gemäß Absatz 1 bei Eingang der zusätzlichen Erläuterungen weniger als fünf Tage, so wird sie auf fünf Tage verlängert.

Legt der Sponsor innerhalb der Frist gemäß den Unterabsätzen 1 und 2 keine zusätzlichen Erläuterungen vor, gilt der Antrag als zurückgezogen.

Sowohl das Ersuchen als auch die zusätzlichen Erläuterungen werden über das EU-Portal übermittelt.

Artikel 23

Entscheidung über die wesentliche Änderung, die sowohl in Teil I als auch in Teil II des Bewertungsberichts behandelte Aspekte betrifft

1. Jeder betroffene Mitgliedstaat teilt dem Sponsor über das EU-Portal mit, ob er die wesentliche Änderung genehmigt, unter Auflagen genehmigt oder eine Genehmigung ablehnt.

Die Mitteilung erfolgt in Form einer einzigen Entscheidung innerhalb von 10 Tagen nach der Bewertung oder dem letzten Tag der Bewertung gemäß Artikel 22, wobei der spätere Zeitpunkt maßgebend ist.

2. Gelangte der berichterstattende Mitgliedstaat zu dem Schluss, dass die wesentliche Änderung der in Teil I des Bewertungsberichts behandelten Aspekte vertretbar oder unter Auflagen vertretbar ist, so übernimmt der betroffene Mitgliedstaat diese Schlussfolgerung des berichterstattenden Mitgliedstaats.

Abweichend von Unterabsatz 1 darf ein betroffener Mitgliedstaat die Schlussfolgerung des berichterstattenden Mitgliedstaats ablehnen, jedoch nur aus folgenden Gründen:

- (a) Erhebliche Unterschiede zwischen dem betroffenen Mitgliedstaat und dem berichterstattenden Mitgliedstaat hinsichtlich der normalen klinischen Praxis, die dazu führen würden, dass ein Proband eine schlechtere Behandlung erhalten würde als gemäß normaler klinischer Praxis;
- (b) Verstoß gegen die in Artikel 86 genannten nationalen Rechtsvorschriften.

Lehnt der betroffene Mitgliedstaat die Schlussfolgerung hinsichtlich der wesentlichen Änderung der in Teil I des Bewertungsberichts behandelten Aspekte gemäß Unterabsatz 2 Buchstabe a ab, so übermittelt er der Kommission, sämtlichen Mitgliedstaaten und dem Sponsor über das EU-Portal seine mit wissenschaftlichen und sozioökonomischen Argumenten ausführlich begründete Ablehnung sowie eine Zusammenfassung der Begründung.

- 3. Ist die wesentliche Änderung der in Teil I des Bewertungsberichts behandelten Aspekte vertretbar oder unter Auflagen vertretbar, so enthält die Entscheidung des betroffenen Mitgliedstaats seine Schlussfolgerung zur wesentlichen Änderung der in Teil II des Bewertungsberichts behandelten Aspekte.
- 4. Teilt der betroffene Mitgliedstaat dem Sponsor seine Entscheidung nicht innerhalb der in Absatz 1 genannten Frist mit, gilt die Schlussfolgerung in Bezug auf die wesentliche Änderung der in Teil I des Bewertungsberichts behandelten Aspekte als Entscheidung des betroffenen Mitgliedstaates über den Antrag auf Genehmigung der wesentlichen Änderung.

Artikel 24
Den Antrag bewertende Personen

Artikel 9 gilt auch für Bewertungen gemäß diesem Kapitel.

Kapitel IV **Antragsdossier**

Artikel 25
Im Antragsdossier vorzulegende Daten

- 1. Das Antragsdossier für die Genehmigung einer klinischen Prüfung enthält sämtliche für die Validierung und Bewertung gemäß Kapitel II erforderlichen Dokumente und Informationen zu
 - (a) der Durchführung der Prüfung, einschließlich des wissenschaftlichen Kontextes und der getroffenen Vorkehrungen;
 - (b) dem Sponsor, den Prüfern, den potenziellen Probanden und den Prüfstellen;
 - (c) den Prüfpräparaten und gegebenenfalls den Hilfspräparaten, insbesondere zu ihren Eigenschaften, ihrer Kennzeichnung, ihrer Herstellung und Kontrolle;
 - (d) den Maßnahmen zum Schutz der Probanden.

Eine Liste der Dokumente und Informationen findet sich in Anhang I.

2. Das Antragsdossier für die Genehmigung einer wesentlichen Änderung enthält folgende zur Validierung und Bewertung gemäß Kapitel III erforderlichen Dokumente und Informationen:
 - (a) Verweis auf die klinische Prüfung bzw. die klinischen Prüfungen, die geändert werden soll(en);
 - (b) eine klare Beschreibung der wesentlichen Änderung;
 - (c) gegebenenfalls Daten und zusätzliche Informationen zur Begründung der wesentlichen Änderung;
 - (d) eine klare Beschreibung der Folgen der wesentlichen Änderung für die Rechte und Sicherheit der Probanden sowie die Zuverlässigkeit und Solidität der im Rahmen der klinischen Prüfung gewonnenen Daten.

Eine Liste der Dokumente und Informationen findet sich in Anhang II.

3. Nichtklinische Daten, die im Rahmen eines Antragsdossiers vorgelegt werden, müssen auf Studien beruhen, die gemäß den zum Zeitpunkt der Durchführung der Studien geltenden EU-Rechtsvorschriften über die gute Laborpraxis oder nach vergleichbaren Standards durchgeführt wurden.
4. Wird im Antragsdossier auf im Rahmen klinischer Prüfungen gewonnene Daten verwiesen, so müssen diese aus klinischen Prüfungen stammen, die gemäß dieser Verordnung durchgeführt wurden.
5. Wurde die klinische Prüfung außerhalb der EU durchgeführt, so muss diese gemäß Grundsätzen durchgeführt worden sein, die denen dieser Verordnung im Hinblick auf Rechte und Sicherheit der Probanden sowie Zuverlässigkeit und Solidität der im Rahmen klinischer Prüfungen gewonnenen Daten gleichwertig sind.
6. Klinische Daten, die im Rahmen eines Antragsdossiers vorgelegt werden, müssen aus klinischen Prüfungen stammen, die vor Beginn ihrer Durchführung in einem öffentlichen Verzeichnis registriert wurden, das als Primär-Register des Registernetzwerks der Weltgesundheitsorganisation (der „*Clinical Trials Registry Platform*“) anerkannt ist.
7. Im Rahmen eines Antragsdossiers vorgelegte Daten, die den Absätzen 3 bis 6 nicht entsprechen, werden bei der Bewertung des Antrags auf Genehmigung einer klinischen Prüfung oder einer wesentlichen Änderung nicht berücksichtigt.

Artikel 26 *Sprachenregelung*

Der betroffene Mitgliedstaat bestimmt, in welcher Sprache das Antragsdossier oder Teile davon abgefasst sein müssen.

Dabei ziehen die Mitgliedstaaten für Dokumente, die nicht für die Probanden bestimmt sind, eine in medizinischen Kreisen allgemein verstandene Sprache in Erwägung.

Artikel 27

Aktualisierung im Wege delegierter Rechtsakte

Der Kommission wird die Befugnis übertragen, delegierte Rechtsakte nach Artikel 85 zur Anpassung der Anhänge I und II an den technischen Fortschritt und die Entwicklung der internationalen Regulierungsvorschriften zu erlassen.

Kapitel V

Schutz der Probanden und Einwilligung nach Aufklärung

Artikel 28

Allgemeine Bestimmungen

1. Eine klinische Prüfung darf nur unter folgenden Voraussetzungen durchgeführt werden:
 - a) Der erwartete therapeutische Nutzen und der Nutzen für die öffentliche Gesundheit überwiegen die vorhersehbaren Risiken und Nachteile;
 - b) die Einhaltung der in Buchstabe a genannten Voraussetzung wird ständig überwacht;
 - c) der Proband, oder, falls der Proband nicht in der Lage ist, eine Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen, sein rechtlicher Vertreter, hat eine Einwilligung nach Aufklärung erteilt;
 - d) der Proband, oder, falls der Proband nicht in der Lage ist, eine Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen, sein rechtlicher Vertreter, hatte vor der Einwilligung Gelegenheit, sich in einem Gespräch mit dem Prüfer oder einem Mitglied des Prüfungsteams ein Bild von den Zielen der klinischen Prüfung, ihren Risiken und den damit verbundenen Nachteilen sowie den Bedingungen ihrer Durchführung zu machen, und wurde auch über sein Recht informiert, die Teilnahme an der Prüfung jederzeit zu beenden, ohne dass ihm daraus irgendwelche Nachteile entstehen;
 - e) das Recht des Probanden auf körperliche und geistige Unversehrtheit, Privatsphäre und Schutz seiner personenbezogenen Daten gemäß der Richtlinie 95/46/EG bleibt gewahrt.
2. Die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Probanden haben Vorrang vor den Interessen von Wissenschaft und Gesellschaft.
3. Jeder Proband kann seine Teilnahme an der klinischen Prüfung jederzeit durch Widerruf seiner Einwilligung beenden, ohne dass ihm daraus ein Nachteil entsteht. Der Widerruf der Einwilligung hat keine Auswirkungen auf Tätigkeiten, die auf der Grundlage der Einwilligung vor deren Widerruf durchgeführt wurden.

Artikel 29
Einwilligung nach Aufklärung

1. Die Einwilligung nach Aufklärung erfolgt in Schriftform, ist datiert und unterzeichnet und wird vom Probanden oder seinem rechtlichen Vertreter freiwillig abgegeben, nachdem er über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken der klinischen Prüfung gebührend aufgeklärt worden ist. Sie wird in geeigneter Weise dokumentiert. Ist der Proband nicht in der Lage, seine Einwilligung schriftlich zu erteilen, so kann in Ausnahmefällen eine vor mindestens einem unparteiischen Zeugen mündlich erteilte Einwilligung ausreichen. Der Proband oder sein rechtlicher Vertreter erhalten eine Ausfertigung des Dokuments, mit dem die Einwilligung nach Aufklärung erteilt wurde.
2. Schriftliche Informationen, die dem Probanden und/oder seinem rechtlichen Vertreter zur Verfügung gestellt werden, um die Einwilligung zu erlangen, müssen knapp, klar, zweckdienlich und für Laien verständlich sein. Sie müssen sowohl medizinische als auch rechtliche Informationen enthalten. Der Proband muss darin von seinem Recht in Kenntnis gesetzt werden, seine Einwilligung jederzeit zu widerrufen.
3. Dem Probanden ist eine Kontaktstelle mitzuteilen, bei der er weitere Informationen einholen kann.

Artikel 30
Klinische Prüfungen mit nicht einwilligungsfähigen Probanden

1. Nicht einwilligungsfähige Probanden dürfen, sofern sie ihre Einwilligung nach Aufklärung nicht vor Verlust ihrer Einwilligungsfähigkeit erteilt oder verweigert haben, nur dann an klinischen Prüfungen teilnehmen, wenn außer den in Artikel 28 aufgeführten Voraussetzungen auch folgende Bedingungen erfüllt sind:
 - a) der rechtliche Vertreter hat eine Einwilligung nach Aufklärung erteilt, die dem mutmaßlichen Willen des Probanden entspricht;
 - b) der nicht einwilligungsfähige Proband hat seiner Verständniskapazität entsprechende Informationen über die Prüfung, ihre Risiken und ihre Vorteile erhalten;
 - c) der ausdrückliche Wunsch eines nicht einwilligungsfähigen Probanden, der in der Lage ist, sich eine Meinung zu bilden und diese Informationen zu beurteilen, nicht an der klinischen Prüfung teilzunehmen oder seine Teilnahme daran zu irgendeinem Zeitpunkt zu beenden, wird vom Prüfer beachtet;
 - d) über eine Entschädigung für die Teilnahme an der klinischen Prüfung hinaus gibt es keine finanziellen oder anderweitigen Anreize;
 - e) die betreffende Forschung ist zur Bestätigung von im Rahmen klinischer Prüfungen an einwilligungsfähigen Personen oder mit anderen Forschungsmethoden gewonnenen Daten unerlässlich;

- f) die betreffende Forschung steht im direkten Zusammenhang mit einem lebensbedrohlichen oder zu Invalidität führenden Krankheitsbild, unter dem der Proband leidet;
 - g) die klinische Prüfung ist so konzipiert, dass Schmerzen, Unwohlsein, Angst und alle anderen im Zusammenhang mit der Krankheit und deren Entwicklung vorhersehbaren Risiken so gering wie möglich gehalten werden und sowohl die Risikoschwelle als auch das Ausmaß der Belastung genau festgelegt und ständig überwacht werden;
 - h) es gibt Gründe zu der Annahme, dass die Teilnahme an der Prüfung für den nicht einwilligungsfähigen Patienten einen Vorteil zur Folge haben wird, der die Risiken überwiegt, oder überhaupt kein Risiko mit sich bringt.
2. Der Proband wird so weit wie möglich in den Einwilligungsprozess einbezogen.

Artikel 31
Klinische Prüfungen mit Minderjährigen

1. Klinische Prüfungen mit Minderjährigen dürfen nur dann an durchgeführt werden, wenn außer den in Artikel 28 aufgeführten Voraussetzungen auch folgende Bedingungen erfüllt sind:
- a) der rechtliche Vertreter hat eine Einwilligung nach Aufklärung erteilt, die dem mutmaßlichen Willen des Minderjährigen entspricht;
 - b) der Minderjährige hat von im Umgang mit Minderjährigen erfahrenen oder entsprechend ausgebildeten Personen alle einschlägigen Informationen über die Prüfung, ihre Risiken und ihre Vorteile in einer seinem Alter und seiner Reife entsprechenden Weise erhalten;
 - c) der ausdrückliche Wunsch eines Minderjährigen, der in der Lage ist, sich eine Meinung zu bilden und diese Informationen zu beurteilen, nicht an der klinischen Prüfung teilzunehmen oder seine Teilnahme daran zu irgendeinem Zeitpunkt zu beenden, wird vom Prüfer je nach Alter und Reife des Probanden berücksichtigt;
 - d) über eine Entschädigung für die Teilnahme an der klinischen Prüfung hinaus gibt es keine finanziellen oder anderweitigen Anreize;
 - e) die betreffende Forschung ist zur Bestätigung von im Rahmen klinischer Prüfungen an einwilligungsfähigen Personen oder mit anderen Forschungsmethoden gewonnenen Daten unerlässlich;
 - f) die betreffende Forschung steht entweder unmittelbar im Zusammenhang mit dem Krankheitsbild, unter dem der Minderjährige leidet, oder kann aufgrund ihrer Beschaffenheit nur mit Minderjährigen durchgeführt werden;
 - g) die klinische Prüfung ist so konzipiert, dass Schmerzen, Unwohlsein, Angst und alle anderen im Zusammenhang mit der Krankheit und deren Entwicklung vorhersehbaren Risiken so gering wie möglich gehalten werden und sowohl die

Risikoschwelle als auch das Ausmaß der Belastung genau festgelegt und ständig überwacht werden;

- h) der Patientengruppe entsteht aus der klinischen Prüfung zumindest ein gewisser direkter Nutzen.
2. Der Minderjährige wird seinem Alter und seiner Reife entsprechend in den Einwilligungsprozess einbezogen.

Artikel 32
Klinische Prüfungen in Notfällen

1. Abweichend von Artikel 28 Absatz 1 Buchstaben c und d, Artikel 30 Absatz 1 Buchstaben a und b und von Artikel 31 Absatz 1 Buchstaben a und b kann die Einwilligung nach Aufklärung zur weiteren Teilnahme an einer klinischen Prüfung erst nach Beginn der klinischen Prüfung eingeholt werden bzw. können die Informationen über die klinische Prüfung erst nach Beginn der klinischen Prüfung zur Verfügung gestellt werden, sofern folgende Voraussetzungen erfüllt sind:
- (a) aufgrund der Dringlichkeit der Situation, die sich aus einem plötzlichen lebensbedrohlichen oder anderweitig schwerwiegenden Gesundheitszustand ergibt, ist eine vorherige Einholung der Einwilligung nach Aufklärung des Probanden und vorherige Bereitstellung der betreffenden Informationen nicht möglich;
 - (b) ein rechtlicher Vertreter ist nicht verfügbar;
 - (c) der Proband hat nach Kenntnis des Prüfers zuvor keine Einwände geäußert;
 - (d) die betreffende Forschung steht in direktem Zusammenhang mit dem Krankheitsbild, das die Einholung der Einwilligung nach Aufklärung und die Bereitstellung der Informationen unmöglich macht;
 - (e) die klinische Prüfung stellt nur ein geringes Risiko und eine geringe Belastung für den Probanden dar.
2. Für die Einholung der in Absatz 1 genannte Einwilligung nach Aufklärung und die Bereitstellung der Informationen gelten folgende Bedingungen:
- (a) Für nicht einwilligungsfähige Personen und Minderjährige wird die in Absatz 1 genannte Einwilligung nach Aufklärung so bald wie möglich beim rechtlichen Vertreter eingeholt; die in Absatz 1 genannten Informationen werden dem Probanden so bald wie möglich übergeben;
 - (b) für andere Probanden wird die in Absatz 1 genannte Einwilligung nach Aufklärung so bald wie möglich beim rechtlichen Vertreter oder beim Probanden eingeholt, je nachdem, welche Einwilligung zuerst eingeholt werden kann; die in Absatz 1 genannten Informationen werden dem rechtlichen Vertreter oder dem Probanden, je nachdem, was zuerst möglich ist, so bald wie möglich übergeben.

Wurde die Einwilligung nach Aufklärung gemäß Buchstabe b beim rechtlichen Vertreter eingeholt, so wird die Einwilligung nach Aufklärung des Probanden zur weiteren Teilnahme an der klinischen Prüfung eingeholt, sobald dieser einwilligungsfähig ist.

Kapitel VI

Beginn, Ende, Suspendierung, vorübergehende Aussetzung und Abbruch einer klinischen Prüfung

Artikel 33

Unterrichtung über den Beginn der klinischen Prüfung und das Ende der Anwerbung von Probanden

1. Der Sponsor unterrichtet jeden betroffenen Mitgliedstaat über das EU-Portal vom Beginn der klinischen Prüfung in dem betreffenden Mitgliedstaat.

Diese Unterrichtung erfolgt innerhalb von 15 Tagen nach Beginn der klinischen Prüfung in dem betreffenden Mitgliedstaat.

2. Der Sponsor unterrichtet jeden betroffenen Mitgliedstaat über das EU-Portal darüber, wann er die Anwerbung von Probanden für eine klinische Prüfung in dem betreffenden Mitgliedstaat beendet.

Diese Unterrichtung erfolgt innerhalb von 15 Tagen nach Beendigung der Anwerbung von Probanden. Wird erneut mit der Anwerbung von Probanden begonnen, gilt Absatz 1.

Artikel 34

Ende der klinischen Prüfung, Abbruch der klinischen Prüfung

1. Der Sponsor unterrichtet jeden betroffenen Mitgliedstaat über das EU-Portal vom Ende der klinischen Prüfung in dem betreffenden Mitgliedstaat.

Diese Mitteilung erfolgt innerhalb von 15 Tagen nach Beendigung der klinischen Prüfung in dem betreffenden Mitgliedstaat.

2. Der Sponsor unterrichtet jeden betroffenen Mitgliedstaat über das EU-Portal vom Ende der klinischen Prüfung.

Diese Unterrichtung erfolgt innerhalb von 15 Tagen nach Beendigung der klinischen Prüfung.

3. Innerhalb eines Jahres nach Ende der klinischen Prüfung reicht der Sponsor bei der EU-Datenbank eine Zusammenfassung der Ergebnisse der klinischen Prüfung ein.

Ist es aus wissenschaftlichen Gründen nicht möglich, innerhalb eines Jahres eine Zusammenfassung der Ergebnisse einzureichen, wird die Zusammenfassung eingereicht, sobald sie verfügbar ist. In einem solchen Fall wird im Prüfplan zusammen mit einer Begründung angegeben, wann die Ergebnisse vorgelegt werden.

4. Für die Zwecke dieser Verordnung gilt bei klinischen Prüfungen, die suspendiert oder vorübergehend ausgesetzt und nicht wieder aufgenommen werden, das Datum der Entscheidung des Sponsors darüber, die klinische Prüfung nicht wieder aufzunehmen, als Ende der klinischen Prüfung. Wird eine klinische Prüfung abgebrochen, gilt das Datum des Abbruchs als Ende der klinischen Prüfung.
5. Unbeschadet Absatz 3 ist für klinische Prüfungen, bei denen Zwischenenddatum („primary completion date“) vor dem Ende der gesamten klinischen Prüfung liegt, und für die die Daten vorliegen, die Zusammenfassung innerhalb eines Jahres nach dem Zwischenenddatum bei der EU-Datenbank einzureichen.

Artikel 35

Vorübergehende Aussetzung oder Abbruch durch den Sponsor aus Gründen der Probandensicherheit

Eine vorübergehende Aussetzung oder ein Abbruch einer klinischen Prüfung aufgrund einer Verschiebung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses mit Wiederaufnahme nach einer solchen vorübergehenden Aussetzung oder einem Abbruch gilt als wesentliche Änderung im Sinne dieser Verordnung.

Kapitel VII

Sicherheitsberichterstattung im Rahmen einer klinischen Prüfung

Artikel 36

Elektronische Datenbank für die Sicherheitsberichterstattung

Von der gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2006 eingerichteten Europäischen Arzneimittel-Agentur (nachstehend „die Agentur“) wird eine elektronische Datenbank für die Berichterstattung gemäß den Artikeln 38 und 39 eingerichtet und gepflegt.

Artikel 37

Meldung unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse vom Prüfer an den Sponsor

1. Der Prüfer meldet dem Sponsor alle unerwünschten Ereignisse oder Laboranomalien, die im Prüfplan als für die Unbedenklichkeitsbewertung entscheidend bezeichnet sind, gemäß den Berichterstattungsanforderungen und innerhalb der im Prüfplan angegebenen Fristen.
2. Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse meldet der Prüfer dem Sponsor unverzüglich, sofern im Prüfplan nicht für bestimmte unerwünschte Ereignisse eine Ausnahme von der Meldepflicht vorgesehen ist. Der Prüfer führt Aufzeichnung über alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse. Erforderlichenfalls übermittelt der Prüfer dem Sponsor einen Folgebericht.
3. Der Sponsor führt genaue Aufzeichnungen über alle ihm vom Prüfer gemeldeten unerwünschten Ereignisse.

Artikel 38

Meldung mutmaßlicher unerwarteter schwerwiegender Nebenwirkungen vom Sponsor an die Agentur

1. Der Sponsor meldet unverzüglich elektronisch alle relevanten Informationen zu mutmaßlichen unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen von Prüfpräparaten an die in Artikel 36 genannte Datenbank, die in einer von dem Sponsor durchgeführten klinischen Prüfung oder in einer klinischen Prüfung, mit der der Sponsor in Verbindung steht, auftreten.
2. Die Frist, innerhalb deren die Meldung zu erfolgen hat, hängt von der Schwere der Nebenwirkung ab. Um eine zügige Meldung zu ermöglichen, kann der Sponsor erforderlichenfalls zunächst eine unvollständige Meldung übermitteln und dieser dann die vollständige Meldung folgen lassen.
3. Ist es dem Sponsor materiell unmöglich, seine Meldung direkt in die in Artikel 36 genannte Datenbank einzugeben, kann er sie dem Mitgliedstaat, in dem die mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung aufgetreten ist, übermitteln. Der Mitgliedstaat meldet die mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung gemäß Absatz 1.

Artikel 39

Jährliche Berichterstattung an die Agentur

1. Werden noch nicht zugelassene Prüfpräparate (außer Placebos) eingesetzt, oder bereits zugelassene Prüfpräparate, die dem Prüfplan zufolge nicht gemäß ihrer Zulassung verwendet werden, übermittelt der Sponsor der Agentur alljährlich auf elektronischem Wege einen Bericht zur Unbedenklichkeit jedes Prüfpräparats, das in einer klinischen Prüfung, deren Sponsor er ist, verwendet wird.
2. Die Berichterstattungspflicht gemäß Absatz 1 beginnt mit dem Datum der ursprünglichen Genehmigung für eine klinische Prüfung gemäß dieser Verordnung. Sie erlischt mit Ende der letzten klinischen Prüfung, die der Sponsor mit dem Prüfpräparat durchführt.

Artikel 40

Bewertung durch die Mitgliedstaaten

1. Die Agentur leitet den maßgeblichen Mitgliedstaaten die gemäß den Artikeln 38 und 39 übermittelten Informationen auf elektronischem Wege weiter.
2. Bei der Bewertung der Informationen gemäß den Artikeln 38 und 39 arbeiten die Mitgliedstaaten zusammen.

Artikel 41

Jährliche Berichterstattung des Sponsors an den Zulassungsinhaber

1. Werden bereits zugelassene Prüfpräparate eingesetzt, die dem Prüfplan zufolge auch gemäß ihrer Zulassung verwendet werden, informiert der Sponsor alljährlich den

Zulassungsinhaber über alle mutmaßlichen unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen.

2. Die Berichterstattungspflicht gemäß Absatz 1 beginnt mit dem Datum der ursprünglichen Genehmigung für eine klinische Prüfung gemäß dieser Verordnung. Sie erlischt mit dem Ende der klinischen Prüfung.

Artikel 42 *Technische Aspekte*

Anhang III enthält Hinweise zu den technischen Aspekten der Sicherheitsberichterstattung gemäß den Artikeln 37 bis 41. Der Kommission wird die Befugnis übertragen, zu folgenden Zwecken delegierte Rechtsakte nach Artikel 85 zur Änderung von Anhang III zu erlassen:

- zur Gewährleistung eines hohen Schutzniveaus für die Probanden;
- zur Verbesserung der Informationen über die Sicherheit von Arzneimitteln;
- zur Anpassung der technischen Anforderungen an den technischen Fortschritt;
- zur Festlegung oder Änderung der genauen Regeln für die Zusammenarbeit bei der Bewertung der gemäß den Artikeln 38 und 39 übermittelten Informationen;
- zur Berücksichtigung der Entwicklung der internationalen Regulierungsvorschriften im Bereich klinischer Prüfungen.

Artikel 43 *Berichterstattung in Bezug auf Hilfspräparate*

Für Hilfspräparate erfolgt die Sicherheitsberichterstattung gemäß Kapitel 3 der Richtlinie 2001/83/EG.

Kapitel VIII **Durchführung der Prüfung, Überwachung durch den Sponsor, Schulung und Erfahrung, Hilfspräparate**

Artikel 44 *Einhaltung des Prüfplans und der guten klinischen Praxis*

Eine klinische Prüfung wird nach Maßgabe des Prüfplans durchgeführt.

Unbeschadet des EU-Rechts und spezieller Leitlinien der Kommission berücksichtigen der Sponsor und der Prüfer bei der Ausarbeitung des Prüfplans und bei der Anwendung dieser Verordnung und des Prüfplans in angemessener Weise die in dem ausführlichen internationalen Leitfaden zur guten klinischen Praxis der Internationalen Konferenz zur Angleichung der technischen Anforderungen an die Zulassung von Humanarzneimitteln niedergelegten Qualitätsstandards.

Die Kommission sorgt dafür, dass der in Absatz 2 genannte ausführliche Leitfaden zur guten klinischen Praxis öffentlich zugänglich gemacht wird.

Artikel 45 Überwachung

Der Sponsor überwacht die Durchführung der klinischen Prüfung in angemessener Weise. Der Sponsor legt Ausmaß und Art der Überwachung auf der Grundlage sämtlicher Merkmale der klinischen Prüfung und insbesondere unter Berücksichtigung folgender Merkmale vor:

- (a) Ob es sich bei der klinischen Prüfung um eine minimalinterventionelle klinische Prüfung handelt;
- (b) Ziele der klinischen Prüfung und angewandte Methodik;
- (c) Grad der Abweichung der Intervention von der normalen klinischen Praxis.

Artikel 46 Eignung der an der Durchführung einer klinischen Prüfung mitwirkenden Personen

Bei dem Prüfer handelt es sich um einen Arzt gemäß nationalem Recht oder um eine Person, die einen Beruf ausübt, durch den sie aufgrund der dafür erforderlichen wissenschaftlichen Kenntnisse und Erfahrung bei der Patientenbetreuung in dem betroffenen Mitgliedstaat anerkanntermaßen für die Rolle als Prüfer qualifiziert ist.

Alle sonstigen an der klinischen Prüfung mitwirkenden Personen müssen über die geeignete Qualifikation, Ausbildung, Fortbildung und Erfahrung verfügen, die zur Durchführung ihrer Tätigkeit erforderlich ist.

Artikel 47 Eignung der Prüfstellen

Die Einrichtungen, in denen eine klinische Prüfung durchgeführt werden sollen, müssen für diesen Zweck geeignet sein.

Artikel 48 Rückverfolgbarkeit, Lagerung, Vernichtung und Rücksendung von Arzneimitteln

1. Prüfpräparate müssen rückverfolgbar sein und in geeigneter und angemessener Weise aufbewahrt, vernichtet und zurückgesendet werden, so dass die Sicherheit der Probanden und die Zuverlässigkeit und Solidität der im Rahmen einer klinischen Prüfung gewonnenen Daten sicherstellt sind; dabei ist zu berücksichtigen, ob das Prüfpräparat bereits zugelassen ist oder ob es sich um eine minimalinterventionelle klinische Prüfung handelt.

Absatz 1 gilt auch für nicht zugelassene Hilfspräparate.

2. Das Antragsdossier enthält einschlägige Informationen zur Rückverfolgbarkeit, Lagerung, Vernichtung und Rücksendung der Arzneimittel gemäß Absatz 1.

Artikel 49
Meldung schwerwiegender Verstöße

1. Erhält der Sponsor hinsichtlich einer klinischen Prüfung, deren Sponsor er ist, Kenntnis von einem schwerwiegenden Verstoß gegen diese Verordnung oder gegen den zu dem betreffenden Zeitpunkt geltenden Prüfplan, meldet er diesen Verstoß den betroffenen Mitgliedstaaten über das EU-Portal innerhalb von sieben Tagen nachdem er davon Kenntnis erhalten hat.
2. Im Sinne dieses Artikels bezeichnet ein „schwerwiegender Verstoß“ einen Verstoß durch den die Sicherheit und Rechte der Probanden oder die Zuverlässigkeit und Solidität der im Rahmen der klinischen Prüfung gewonnenen Daten wahrscheinlich erheblich beeinträchtigt werden.

Artikel 50
Sonstige für die Probandensicherheit relevante Meldepflichten

1. Der Sponsor meldet den betroffenen Mitgliedstaaten über das EU-Portal ohne ungebührliche Verzögerung alle unerwarteten Ereignisse, die sich auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis der klinischen Prüfung auswirken, bei denen es sich aber nicht um mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen im Sinne von Artikel 38 handelt.
2. Der Sponsor legt den betroffenen Mitgliedstaaten über das EU-Portal alle von Drittlandsbehörden erstellten Inspektionsberichte vor, die eine von ihm durchgeführte klinische Prüfung betreffen.

Artikel 51
Notfallmaßnahmen

1. Wird ein unerwartetes Ereignis voraussichtlich schwerwiegende Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis haben, ergreifen Sponsor und Prüfer geeignete Notfallmaßnahmen zum Schutz der Probanden.
2. Der Sponsor unterrichtet über das EU-Portal unverzüglich die betroffenen Mitgliedstaaten über das Ereignis und die diesbezüglichen Maßnahmen.
3. Dieser Artikel lässt Kapitel II und VII unberührt.

Artikel 52
Prüferinformationen

1. Der Sponsor gibt dem Prüfer Prüferinformationen an die Hand.
2. Die Prüferinformationen enthalten alle klinischen und nichtklinischen Daten zu den im Rahmen der klinischen Prüfung relevanten Prüfpräparaten.
3. Die Prüferinformationen werden mindestens einmal jährlich aktualisiert, sowie immer dann, wenn neue Sicherheitsinformationen verfügbar werden.

Artikel 53

Aufzeichnung, Verarbeitung, Behandlung und Speicherung von Informationen

1. Alle Daten zu einer klinischen Prüfung werden so aufgezeichnet, verarbeitet, behandelt und gespeichert, dass sie korrekt übermittelt, ausgelegt und überprüft werden können, wobei gleichzeitig die Vertraulichkeit der Probandenakten und ihrer personenbezogenen Daten gemäß den geltenden Rechtsvorschriften zum Datenschutz gewahrt bleibt.
2. Es werden geeignete technische und organisatorische Maßnahmen getroffen, um die verarbeiteten Informationen und personenbezogenen Daten vor unbefugtem oder unrechtmäßigem Zugriff, unbefugter und unrechtmäßiger Bekanntgabe, Verbreitung und Veränderung sowie vor Vernichtung oder zufälligem Verlust zu schützen.

Artikel 54

Master File über die klinische Prüfung

Sponsor und Prüfer führen über die klinische Prüfung jeweils einen sogenannten Master File.

Der Inhalt des Master Files muss eine Überprüfung der Durchführung einer klinischen Prüfung unter Berücksichtigung aller Merkmale dieser klinischen Prüfung – unter anderem, ob es sich um eine minimalinterventionelle klinische Prüfung handelt – erlauben.

Der Master File des Prüfers und des Sponsors über die klinische Prüfung können unterschiedliche Informationen enthalten, wenn dies aufgrund der unterschiedlichen Verantwortlichkeiten des Prüfers und des Sponsors gerechtfertigt ist.

Artikel 55

Aufbewahrung des Master Files über die klinische Prüfung

Soweit in anderen EU-Rechtsvorschriften nicht ein längerer Zeitraum vorgeschrieben ist, bewahren Prüfer und Sponsor ihren Master File nach Beendigung der klinischen Prüfung für mindestens fünf Jahre auf. Die Patientenakten der Probanden werden jedoch gemäß den nationalen Rechtsvorschriften aufbewahrt.

Der Inhalt des Master Files wird so aufbewahrt, dass er den zuständigen Behörden auf Anfrage rasch und problemlos zur Verfügung steht.

Jede Übertragung der Eigentumsrechte am Master File über die klinische Prüfung ist zu dokumentieren. Die in diesem Artikel aufgeführten Verpflichtungen gehen auf den neuen Eigentümer über.

Der Sponsor benennt innerhalb seiner Organisation Personen, die für die Aufbewahrung zuständig sind. Der Zugang zu den Archiven ist nur diesen Personen gestattet.

Für die Archivierung des Inhalts des Master Files sind Medien zu verwenden, auf denen der Inhalt über den gesamten in Absatz 1 genannten Zeitraum hinweg vollständig und lesbar bleibt.

Jede Änderung des Inhalts des Master Files über die klinische Prüfung muss rückverfolgbar sein.

Artikel 56
Hilfspräparate

1. In einer klinischen Prüfung dürfen nur zugelassene Hilfspräparate zum Einsatz kommen.
2. Absatz 1 gilt nicht, wenn es in der EU kein zugelassenes Hilfspräparat gibt oder wenn vom Sponsor billigerweise nicht erwartet werden kann, dass er ein zugelassenes Hilfspräparat verwendet. Eine diesbezügliche Rechtfertigung ist dem Prüfplan beizufügen.

Kapitel IX
Herstellung und Einfuhr von Prüfpräparaten und
Hilfspräparaten

Artikel 57
Geltungsbereich

Unbeschadet Artikel 1 gilt dieses Kapitel für die Herstellung und die Einfuhr von Prüfpräparaten und Hilfspräparaten.

Artikel 58
Herstellungs- und Einfuhrgenehmigung

1. Für Herstellung und Einfuhr von Prüfpräparaten und Hilfspräparaten in der bzw. die EU ist eine Genehmigung erforderlich.
2. Um die in Absatz 1 genannte Genehmigung zu erhalten, muss der Antragsteller folgende Voraussetzungen erfüllen:
 - (a) Er muss über geeignete und ausreichende Räumlichkeiten, technische Ausrüstung und Kontrollmöglichkeiten zur Herstellung oder Einfuhr verfügen, die den Anforderungen dieser Verordnung entsprechen;
 - (b) er muss dauerhaft und stets auf die Dienste einer Person zurückgreifen können, die den in Artikel 49 Absätze 2 und 3 der Richtlinie 2001/83/EG genannten Voraussetzungen entspricht (nachstehend „qualifizierte Person“)
3. Der Antragsteller macht in seinem Antrag auf Genehmigung Angaben zu den Arten und Darreichungsformen der von ihm hergestellten Prüfpräparate, dem Herstellungsverfahren, falls relevant, dem Ort, an dem die Prüfpräparate hergestellt werden sollen sowie genaue Angaben zur qualifizierten Person.
4. Für die Herstellungs- und Einfuhrgenehmigung gemäß Absatz 1 gelten die Artikel 42 bis 46 Buchstabe e der Richtlinie 2001/83/EG.

5. Absatz 1 gilt nicht für Folgendes:
- (a) Umetikettierung, Umpackung, Zubereitung vor der Verabreichung und Verpackung, sofern diese Tätigkeiten in Krankenhäusern, Gesundheitszentren oder Kliniken von Apothekern oder anderen Personen, die in den Mitgliedstaaten zur Durchführung solcher Verfahren berechtigt sind, durchgeführt werden und die Prüfpräparate ausschließlich zur Anwendung in diesen Einrichtungen bestimmt sind;
 - (b) Herstellung und Einfuhr von radioaktiven Arzneimitteln, die als diagnostische Prüfpräparate verwendet werden, sofern dies in Krankenhäusern, Gesundheitszentren oder Kliniken von Apothekern oder anderen Personen, die in den Mitgliedstaaten zur Durchführung solcher Verfahren berechtigt sind, erfolgt und die Prüfpräparate ausschließlich zur Anwendung in diesen Einrichtungen bestimmt sind;
 - (c) Zubereitung von Arzneimitteln gemäß Artikel 3 Absätze 1 und 2 der Richtlinie 2001/83/EG.
6. Die Mitgliedstaaten sorgen dafür, dass die in Absatz 5 genannten Tätigkeiten geeigneten und angemessenen Anforderungen zur Gewährleistung der Sicherheit der Probanden und der Zuverlässigkeit und Solidität der im Rahmen einer klinischen Prüfung gewonnenen Daten unterliegen. Die genannten Tätigkeiten werden regelmäßig von den Mitgliedstaaten kontrolliert.

Artikel 59

Zuständigkeiten der qualifizierten Person

1. Die qualifizierte Person ist dafür verantwortlich, dass jede Charge von Prüfpräparaten, die in der EU hergestellt oder in die EU eingeführt wird, den in Artikel 60 genannten Anforderungen entspricht und stellt eine entsprechende Bescheinigung aus.
2. Die gemäß Absatz 1 ausgestellte Bescheinigung ist den betroffenen Mitgliedstaaten vom Sponsor auf Verlangen vorzulegen.

Artikel 60

Herstellung- und Einfuhr

1. Prüfpräparate sind gemäß Herstellungsverfahren herzustellen, die die Sicherheit dieser Arzneimittel und damit die Sicherheit der Probanden und die Zuverlässigkeit und Solidität der im Rahmen einer klinischen Prüfung erhobenen Daten gewährleisten (nachstehend „gute Herstellungspraxis“). Der Kommission wird die Befugnis übertragen, delegierte Rechtsakte nach Artikel 85 zu erlassen, in denen unter Berücksichtigung der Sicherheit der Probanden, der Zuverlässigkeit und Solidität der im Rahmen einer klinischen Prüfung gewonnenen Daten, des technischen Fortschritts und der internationalen Regulierungsvorschriften die genauen Anforderungen an die gute Herstellungspraxis zur Gewährleistung der Qualität der Prüfpräparate festgelegt werden.

2. Absatz 1 gilt nicht für die von Artikel 58 Absatz 5 erfassten Tätigkeiten.
3. Prüfpräparate, die in die EU eingeführt werden, müssen unter Verwendung von Qualitätsstandards hergestellt worden sein, die den auf der Grundlage dieser Verordnung festgelegten mindestens gleichwertig sind.

Artikel 61
Veränderung zugelassener Prüfpräparate

Auf bereits zugelassene Prüfpräparate sind die Artikel 58, 59 und 60 nur anwendbar, wenn diese auf eine Art verändert werden, die nicht von der Zulassung abgedeckt ist.

Artikel 62
Herstellung von Hilfspräparaten

Ist ein Hilfspräparat nicht zugelassen, oder wird ein bereits zugelassenes Hilfsprodukt verändert, ohne dass diese Veränderung von der Zulassung abgedeckt ist, wird es unter Anwendung von zur Sicherstellung einer geeigneten Qualität erforderlichen Standards hergestellt.

Kapitel X **Etikettierung**

Artikel 63
Nicht zugelassene Prüfpräparate und Hilfspräparate

1. Auf der äußeren Umhüllung und der Primärverpackung nicht zugelassener Prüf- und Hilfspräparate erscheinen folgende Angaben:
 - (a) Angabe von Ansprechpartnern oder an der klinischen Prüfung mitwirkenden Personen;
 - (b) Angaben zur Identifizierung der klinischen Prüfung;
 - (c) Angaben zur Identifizierung des Arzneimittels;
 - (d) Informationen hinsichtlich der Verwendung des Arzneimittels.
2. Die Angaben, die auf der äußeren Umhüllung und der Primärverpackung erscheinen, müssen die Sicherheit der Probanden sowie die Zuverlässigkeit und Solidität der im Rahmen einer klinischen Prüfung gewonnenen Daten gewährleisten, aber auch dem Aufbau der Prüfung Rechnung tragen und berücksichtigen, ob es sich bei den Produkten um Prüf- oder Hilfspräparate handelt, und ob es sich dabei um Produkte mit speziellen Eigenschaften handelt.

Anhang IV enthält eine Liste der auf der äußeren Umhüllung und der Primärverpackung anzugebenden Informationen.

Artikel 64
Zugelassene Prüfpräparate und Hilfspräparate

1. Bereits zugelassene Prüf- und Hilfspräparate werden gemäß folgenden Vorschriften etikettiert:
 - (a) Gemäß Artikel 63 Absatz 1 oder
 - (b) gemäß Titel V der Richtlinie 2001/83/EG.
2. Ungeachtet Absatz 1 Buchstabe b sind auf der äußeren Umhüllung und der Primärverpackung bereits zugelassener Prüf- und Hilfspräparate zusätzliche Angaben zur Identifizierung der klinischen Prüfung und zum Ansprechpartner zu machen, falls die besonderen Umstände der klinischen Prüfung dies zur Gewährleistung der Sicherheit der Probanden und der Zuverlässigkeit und Solidität der im Rahmen einer klinischen Prüfung gewonnenen Daten erforderlich machen. Anhang IV enthält eine Liste der auf der äußeren Umhüllung und der Primärverpackung in einem solchen Fall anzugebenden zusätzlichen Informationen.

Artikel 65
Als Prüfpräparat für die medizinische Diagnose verwendete radioaktive Arzneimittel

Auf radioaktive Arzneimittel, die als Prüfpräparat für die medizinische Diagnose verwendet werden, finden die Artikel 63 und 64 keine Anwendung.

Die in Absatz 1 genannten Produkte sind so zu etikettieren, dass die Sicherheit der Probanden und die Zuverlässigkeit und Solidität der im Rahmen der klinischen Prüfung gewonnenen Daten gewährleistet ist.

Artikel 66
Sprache

Der betroffene Mitgliedstaat bestimmt, in welcher Sprache die Angaben auf dem Etikett abgefasst sein müssen. Ein Arzneimittel kann in mehreren Sprachen etikettiert werden.

Artikel 67
Delegierte Rechtsakte

Der Kommission wird die Befugnis übertragen, Anhang IV mittels delegierter Rechtsakte nach Artikel 85 zur Gewährleistung der Sicherheit der Probanden und der Zuverlässigkeit und Solidität der im Rahmen einer klinischen Prüfung gewonnenen Daten und zur Anpassung an den technischen Fortschritt zu ändern.

Kapitel XI

Sponsor und Prüfer

Artikel 68 *Sponsor*

Eine klinische Prüfung kann einen oder mehrere Sponsoren haben.

Jeder Sponsor kann seine Aufgaben gänzlich oder teilweise auf eine Person, ein Unternehmen, eine Einrichtung oder eine Organisation übertragen. Eine solche Übertragung hat jedoch keine Auswirkungen auf die Verantwortlichkeit des Sponsors.

Eine Person kann gleichzeitig Prüfer und Sponsor sein.

Artikel 69 *Kosponsoring*

1. Gibt es bei einer klinischen Prüfung mehrere Sponsoren, so unterliegt jeder dieser Sponsoren in vollem Umfang den sich aus dieser Verordnung ergebenden Verpflichtungen, sofern die Sponsoren nicht vertraglich eine Aufteilung ihrer Verantwortlichkeiten vornehmen. Ist in dem betreffenden Vertrag bezüglich eines bestimmten Aspekts nicht klar festgelegt, wer die Verantwortung hierfür trägt, obliegt sie allen Sponsoren.
2. Abweichend von Absatz 1 sind die Sponsoren gehalten, für jeden der folgenden Punkte einen verantwortlichen Sponsor zu benennen:
 - a) Einhaltung der in den Kapiteln II und III festgelegten Verpflichtungen des Sponsors im Rahmen der Genehmigungsverfahren;
 - b) Beantwortung sämtlicher Fragen, die Probanden, Prüfer oder betroffene Mitgliedstaaten im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung haben;
 - c) Durchführung von gemäß Artikel 74 getroffenen Maßnahmen.

Artikel 70 *Ansprechpartner des Sponsors in der EU*

Ist der Sponsor einer klinischen Prüfung nicht in der EU niedergelassen, benennt er einen in der EU niedergelassenen Ansprechpartner. Die gesamte in dieser Verordnung vorgesehene Kommunikation mit dem Sponsor wird über diesen Ansprechpartner abgewickelt. Jeglicher Kontakt mit diesem Ansprechpartner gilt als direkte Kommunikation mit dem Sponsor.

Artikel 71
Haftung

Die zivil- oder strafrechtliche Haftung des Sponsors, Prüfers oder der Personen, auf die der Sponsor Aufgaben übertragen hat, wird durch dieses Kapitel nicht berührt.

Kapitel XII
Schadensersatz, Versicherung und nationaler
Entschädigungsmechanismus

Artikel 72
Schadensersatz

Der Sponsor sorgt bei allen klinischen Prüfungen außer minimalinterventionellen klinischen Prüfungen dafür, dass für jeden Schaden, der dem Probanden entsteht, gemäß den nationalen Haftungsvorschriften Schadensersatz geleistet wird. Dieser Schadensersatz ist unabhängig von der finanziellen Situation des Sponsors oder Prüfers zu leisten.

Artikel 73
Nationaler Entschädigungsmechanismus

1. Die Mitgliedstaaten richten einen nationalen Entschädigungsmechanismus für den Ausgleich von Schäden gemäß Artikel 72 ein.
2. Der Sponsor erfüllt die Anforderungen des Artikels 72, indem er einen solchen nationalen Entschädigungsmechanismus nutzt.
3. Die Nutzung des nationalen Entschädigungsmechanismus ist kostenfrei, wenn die klinische Prüfung zum Zeitpunkt der Einreichung des Antrags auf Genehmigung der betreffenden klinischen Prüfung objektiv nicht dazu dienen sollte, eine Zulassung für ein Arzneimittel zu erhalten.

Für die Nutzung des nationalen Entschädigungsmechanismus im Rahmen anderer klinischer Prüfungen kann eine Gebühr erhoben werden. Die Mitgliedstaaten legen die Gebühr unter Berücksichtigung der Risiken der klinischen Prüfung, der möglichen Schäden und der Wahrscheinlichkeit von Schadensersatzforderungen auf Kostendeckungsbasis fest.

Kapitel XIII

Beaufsichtigung durch die Mitgliedstaaten, EU-Inspektionen und Kontrollen

Artikel 74

Von den Mitgliedstaaten zu ergreifende Korrekturmaßnahmen

1. Hat ein Mitgliedstaat objektive Gründe für die Annahme, dass die Anforderungen der Verordnung nicht mehr eingehalten werden, kann er folgende Maßnahmen ergreifen:
 - a) Er kann die klinische Prüfung abbrechen;
 - b) er kann die klinische Prüfung suspendieren;
 - c) er kann jeden beliebigen Aspekt der klinischen Prüfung ändern.
2. Gemäß Absatz 1 getroffene Maßnahmen werden allen betroffenen Mitgliedstaaten über das EU-Portal mitgeteilt.

Artikel 75

Inspektionen durch die Mitgliedstaaten

1. Die Mitgliedstaaten ernennen Inspektoren zur Überwachung der Einhaltung dieser Verordnung. Sie tragen dafür Sorge, dass diese Inspektoren angemessen qualifiziert und geschult sind.
2. Inspektionen werden in der Verantwortung desjenigen Mitgliedstaats durchgeführt, in dem die Inspektion stattfindet.
3. Beabsichtigt ein betroffener Mitgliedstaat, eine Inspektion in Bezug auf eine klinische Prüfung vorzunehmen, die in mehreren Mitgliedstaaten durchgeführt wird, unterrichtet er die anderen betroffenen Mitgliedstaaten, die Kommission und die Agentur über das EU-Portal von seiner Absicht und teilt ihnen nach der Inspektion deren Ergebnisse mit.
4. Die Agentur koordiniert die Zusammenarbeit bei Inspektionen zwischen den Mitgliedstaaten, bei von den Mitgliedstaaten in Drittländern durchgeführten Inspektionen und bei im Rahmen von Zulassungsanträgen gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 durchgeführten Inspektionen.
5. Nach einer Inspektion erstellt der Mitgliedstaat, unter dessen Verantwortung die Inspektion durchgeführt wurde, einen Inspektionsbericht. Der Mitgliedstaat macht den Inspektionsbericht dem Sponsor der betreffenden klinischen Prüfung zugänglich und speist ihn über das EU-Portal in die EU-Datenbank ein.

Bei der Übermittlung des Inspektionsberichts an den Sponsor sorgt der in Unterabsatz 1 genannte Mitgliedstaat dafür, dass die Vertraulichkeit gewahrt bleibt.

6. Die Kommission legt die genauen Modalitäten der Inspektionsverfahren im Wege von Durchführungsrechtsakten fest. Diese Durchführungsrechtsakte werden nach dem in Artikel 84 Absatz 2 genannten Prüfverfahren erlassen.

Artikel 76
Inspektionen und Kontrollen durch die EU

1. Die Kommission kann Folgendes kontrollieren:
 - a) Ob die Mitgliedstaaten die Einhaltung dieser Verordnung ordnungsgemäß überwachen;
 - b) ob das im Fall von in Drittländern durchgeführten klinischen Prüfungen angewandte Rechtssystem die Einhaltung von Anhang I Nummer 8 der Richtlinie 2001/83/EG gewährleistet;
 - c) ob das im Fall von in Drittländern durchgeführten klinischen Prüfungen angewandte Rechtssystem die Einhaltung von Artikel 25 Absatz 3 dieser Verordnung gewährleistet.
2. Die Kommission kann Inspektionen durchführen, wenn sie dies für erforderlich hält.

Kapitel XIV
IT-Infrastruktur

Artikel 77
EU-Portal

Von der Kommission wird ein Portal auf EU-Ebene eingerichtet und gepflegt, das als zentrale Anlaufstelle für die Übermittlung von Daten und Informationen im Zusammenhang mit klinischen Prüfungen gemäß dieser Verordnung dient.

Daten und Informationen, die über das EU-Portal übermittelt werden, werden in der in Artikel 78 genannten EU-Datenbank gespeichert.

Artikel 78
EU-Datenbank

1. Von der Kommission wird eine Datenbank auf EU-Ebene eingerichtet und gepflegt (nachstehend „die EU-Datenbank“). Die Kommission gilt als für die Datenbank verantwortliche Stelle.

Die EU-Datenbank enthält alle Daten und Informationen, die gemäß dieser Verordnung übermittelt werden.

2. Die Datenbank soll eine Zusammenarbeit der zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten in dem für die Anwendung dieser Verordnung erforderlichen Umfang ermöglichen sowie die Suche nach bestimmten klinischen Prüfungen

gestatten. Außerdem sollen Sponsoren auf frühere darin gespeicherte Anträge auf Genehmigung einer klinischen Prüfung bzw. wesentliche Änderungen derselben verweisen können.

3. Die EU-Datenbank ist der Öffentlichkeit zugänglich, mit Ausnahme der Daten und Informationen oder Teilen davon, die aus folgenden Gründen vertraulich behandelt werden müssen:
 - Schutz personenbezogener Daten gemäß der Verordnung (EG) Nr. 45/2001;
 - Schutz vertraulicher Angaben kommerzieller Art;
 - Gewährleistung einer wirksamen Beaufsichtigung der Durchführung einer klinischen Prüfung durch die Mitgliedstaaten.
4. Personenbezogene Daten werden in der EU-Datenbank nur in dem Ausmaß gespeichert, wie es für die Zwecke von Absatz 2 erforderlich ist.
5. Personenbezogene Daten der Probanden werden der Öffentlichkeit nicht zugänglich gemacht.
6. Der Sponsor aktualisiert die EU-Datenbank laufend mit jeglichen Änderungen der klinischen Prüfung, bei denen es sich nicht um wesentliche Änderungen handelt, die aber für die Beaufsichtigung der klinischen Prüfung durch die Mitgliedstaaten relevant sind.
7. Die Kommission und die Mitgliedstaaten sorgen dafür, dass die betroffenen Personen ihre Informations-, Auskunfts-, Berichtigungs- und Widerspruchsrechte in Einklang mit der Verordnung (EG) Nr. 45/2001 und den nationalen Datenschutzvorschriften zur Umsetzung der Richtlinie 95/46/EG wirksam wahrnehmen können. Dazu gehört, dass die Betroffenen ihr Recht auf Auskunft über die sie betreffenden Daten und auf Berichtigung bzw. Löschung unrichtiger oder unvollständiger Daten tatsächlich ausüben können. Die Kommission und die Mitgliedstaaten stellen in ihrem jeweiligen Zuständigkeitsbereich sicher, dass unrichtige oder unrechtmäßig verarbeitete Daten gemäß den geltenden Rechtsvorschriften gelöscht werden. Korrekturen und Löschungen von Daten werden schnellstmöglich, spätestens jedoch innerhalb von 60 Tagen nachdem die betroffene Person dies beantragt hat, vorgenommen.

Kapitel XV

Zusammenarbeit der Mitgliedstaaten

Artikel 79 *Nationale Kontaktstellen*

1. Jeder Mitgliedstaat benennt eine nationale Kontaktstelle, um die Abwicklung der in den Kapiteln II und III vorgesehenen Verfahren zu erleichtern.
2. Jeder Mitgliedstaat teilt der Kommission diese Kontaktstelle mit. Die Kommission veröffentlicht eine Liste der Kontaktstellen.

Artikel 80
Unterstützung durch die Kommission

Die Kommission wirkt bei der Zusammenarbeit der Mitgliedstaaten im Rahmen der Genehmigungsverfahren gemäß den Kapiteln II und III dieser Verordnung sowie bei der Zusammenarbeit gemäß Artikel 40 Absatz 2 unterstützend mit.

Artikel 81
Koordinations- und Beratungsgruppe für klinische Prüfungen

1. Hiermit wird eine Koordinations- und Beratungsgruppe für klinische Prüfungen (KBkP) eingesetzt, die aus den in Artikel 79 genannten nationalen Kontaktstellen besteht.
2. Die KBkP hat folgende Aufgaben:
 - a) Unterstützung des Austauschs von Informationen zu den Erfahrungen mit der Umsetzung dieser Verordnung zwischen den Mitgliedstaaten und der Kommission;
 - b) Unterstützung der Kommission bei ihrer Mitwirkung gemäß Artikel 80.
3. Die KBkP wird von einem Vertreter der Kommission geleitet.
4. Die KBkP tritt in regelmäßigen Abständen zusammen sowie immer dann, wenn es sich als erforderlich erweist, auf Ersuchen der Kommission oder eines Mitgliedstaats.
5. Die Sekretariatsgeschäfte werden von den Dienststellen der Kommission wahrgenommen.

Kapitel XVI **Gebühren**

Artikel 82
Allgemeiner Grundsatz

Diese Verordnung hindert die Mitgliedstaaten nicht daran, für die ihnen mit dieser Verordnung übertragenen Aufgaben Gebühren zu erheben, sofern die Höhe dieser Gebühren auf transparente Weise und nach dem Grundsatz der Kostendeckung festgelegt wird.

Artikel 83
Einmalige Gebühr für Tätigwerden eines Mitgliedstaats

Ein Mitgliedstaat verlangt für eine Bewertung gemäß den Kapiteln II und III nie mehrere Zahlungen an unterschiedliche an dieser Bewertung des Antrags beteiligte Stellen.

Kapitel XVII

Durchführungsrechtsakte und delegierte Rechtsakte

Artikel 84

Ausschuss

1. Die Kommission wird von dem mit der Richtlinie 2001/83/EG eingesetzten Ständigen Ausschuss für Humanarzneimittel unterstützt. Es handelt sich dabei um einen Ausschuss im Sinne der Verordnung (EU) Nr. 182/2011.
2. Wird auf diesen Absatz Bezug genommen, gilt Artikel 5 der Verordnung (EU) Nr. 182/2011.

Wird die Stellungnahme des Ausschusses im schriftlichen Verfahren eingeholt, wird das Verfahren ohne Ergebnis abgeschlossen, wenn der Vorsitz dies innerhalb der Frist für die Abgabe der Stellungnahme beschließt oder eine einfache Mehrheit der Ausschussmitglieder es verlangt.

Artikel 85

Ausübung der Befugnisübertragung

1. Die Befugnis zum Erlass delegierter Rechtsakte wird der Kommission unter den in diesem Artikel festgelegten Bedingungen übertragen.
2. Die Befugnis zum Erlass delegierter Rechtsakte gemäß den Artikeln 27, 42, 60 und 67 wird der Kommission für einen unbestimmten Zeitraum ab Inkrafttreten dieser Verordnung übertragen.
3. Die Befugnisübertragung gemäß den Artikeln 27, 42, 60 und 67 kann vom Europäischen Parlament oder vom Rat jederzeit widerrufen werden. Der Beschluss über den Widerruf beendet die Übertragung der darin genannten Befugnisse. Er wird am Tag nach seiner Veröffentlichung im *Amtsblatt der Europäischen Union* oder zu einem darin angegebenen späteren Zeitpunkt wirksam. Die Gültigkeit delegierter Rechtsakte, die bereits in Kraft sind, wird von dem Beschluss über den Widerruf nicht berührt.
4. Sobald die Kommission einen delegierten Rechtsakt erlässt, übermittelt sie ihn gleichzeitig dem Europäischen Parlament und dem Rat.
5. Ein delegierter Rechtsakt, der gemäß den Artikeln 27, 42, 60 und 67 erlassen wurde, tritt nur in Kraft, wenn weder das Europäische Parlament noch der Rat innerhalb einer Frist von zwei Monaten nach Übermittlung dieses Rechtsakts an das Europäische Parlament und den Rat Einwände erhoben hat oder wenn vor Ablauf dieser Frist das Europäische Parlament und der Rat beide der Kommission mitgeteilt haben, dass sie keine Einwände erheben werden. Auf Initiative des Europäischen Parlaments oder des Rates wird diese Frist um zwei Monate verlängert.

Kapitel XVIII

Sonstige Bestimmungen

Artikel 86

Arzneimittel, die Zellen enthalten, aus solchen bestehen oder daraus gewonnen wurden

Diese Verordnung lässt die Anwendung nationaler Rechtsvorschriften unberührt, die die Verwendung spezifischer Arten menschlicher oder tierischer Zellen oder den Verkauf, die Lieferung und die Verwendung von Arzneimitteln, die diese Zellen enthalten, aus ihnen bestehen oder aus ihnen gewonnen werden, untersagen oder beschränken. Die Mitgliedstaaten teilen der Kommission die betreffenden nationalen Rechtsvorschriften mit.

Artikel 87

Verhältnis zu anderen Rechtsvorschriften

Diese Verordnung lässt die Richtlinie 97/43/Euratom des Rates²⁴, die Richtlinie 96/29/Euratom des Rates²⁵, die Richtlinie 2001/18/EG des Europäischen Parlaments und des Rates²⁶ und die Richtlinie 2009/41/EG des Europäischen Parlaments und des Rates²⁷ unberührt.

Artikel 88

Kostenfreiheit der Prüfpräparate für den Probanden

Unbeschadet der Zuständigkeit der Mitgliedstaaten für die Festlegung ihrer Gesundheitspolitik sowie für die Organisation des Gesundheitswesens und die medizinische Versorgung dürfen die Kosten für Prüfpräparate nicht vom Probanden zu tragen sein.

Artikel 89

Datenschutz

1. Bei der Verarbeitung personenbezogener Daten im Rahmen der Durchführung dieser Verordnung beachten die Mitgliedstaaten Richtlinie 95/46/EG.
2. Bei der Verarbeitung personenbezogener Daten durch die Kommission und die Europäische Arzneimittel-Agentur im Rahmen der Durchführung dieser Verordnung gilt die Verordnung (EG) Nr. 45/2001.

Artikel 90

Zivil- und strafrechtliche Haftung

Diese Verordnung lässt die Bestimmungen der Mitgliedstaaten und der EU über die zivil- und strafrechtliche Haftung des Sponsors und des Prüfers unberührt.

²⁴ ABl. L 180 vom 9.7.1997, S. 22.

²⁵ ABl. L 159 vom 29.6.1996, S. 1.

²⁶ ABl. L 106 vom 17.4.2001, S. 1.

²⁷ ABl. L 125 vom 21.5.2009, S. 75.

Kapitel XIX

Schlussbestimmungen

Artikel 91 *Aufhebung*

1. Die Richtlinie 2001/20/EG wird mit Wirkung vom [*bitte genaues Datum – zwei Jahre nach Veröffentlichung dieser Verordnung – einsetzen*] aufgehoben.
2. Abweichend von Absatz 1 gilt für eine klinische Prüfung, für die der Antrag auf Genehmigung vor dem in Artikel 92 Absatz 2 [*Datum des Inkrafttretens*] genannten Datum gemäß der Richtlinie 2001/20/EG eingereicht wurde, noch bis zum [*bitte genaues Datum – fünf Jahre nach Veröffentlichung dieser Verordnung – einfügen*] die genannte Richtlinie.
3. Bezugnahmen auf die Richtlinie 2001/20/EG gelten als Bezugnahmen auf die vorliegende Verordnung und sind gemäß der in Anhang V enthaltenen Übereinstimmungstabelle zu lesen.

Artikel 92 *Übergangsbestimmungen*

Abweichend von Artikel 91 Absatz 1 darf eine klinische Prüfung, für die der Antrag auf Genehmigung zwischen dem [*bitte genaues Datum – zwei Jahre nach Veröffentlichung dieser Verordnung – einfügen*] und dem [*bitte genaues Datum – drei Jahre nach Veröffentlichung – einfügen*] eingereicht wurde, nach Maßgabe der Artikel 6, 7 und 9 der Richtlinie 2001/20/EG begonnen werden. Für die betreffende klinische Prüfung gilt die genannte Richtlinie noch bis zum [*bitte genaues Datum – fünf Jahre nach Veröffentlichung dieser Verordnung – einfügen*].

Artikel 93 *Inkrafttreten*

Diese Verordnung tritt am zwanzigsten Tag nach ihrer Veröffentlichung im *Amtsblatt der Europäischen Union* in Kraft.

Sie gilt ab dem [*bitte genaues Datum – zwei Jahre nach Veröffentlichung – einsetzen*].

Diese Verordnung ist in allen ihren Teilen verbindlich und gilt unmittelbar in jedem Mitgliedstaat.

Geschehen zu Brüssel am

Im Namen des Europäischen Parlaments
Der Präsident

Im Namen des Rates
Der Präsident

ANHANG I
Antragsdossier für den Erstantrag

1. EINFÜHRUNG UND ALLGEMEINE GRUNDSÄTZE

1. Der Sponsor bezieht sich gegebenenfalls auf frühere Anträge. Wurden diese Anträge von einem anderen Sponsor eingereicht, so ist eine schriftliche Einverständniserklärung dieses Sponsors vorzulegen.
2. Der Antrag ist vom Sponsor zu unterzeichnen. Mit seiner Unterschrift bestätigt der Sponsor, dass er sich von Folgendem überzeugt hat:
 - Die erteilten Auskünfte sind vollständig,
 - die beigefügten Unterlagen vermitteln ein genaues Bild der verfügbaren Informationen und
 - die klinische Prüfung wird nach Maßgabe des Prüfplans durchgeführt.
3. Das Antragsdossier für einen Antrag im Sinne von Artikel 11 umfasst nur die in den Abschnitten 2 bis 10 dieses Anhangs aufgeführten Unterlagen.
4. Unbeschadet des Artikels 26 umfasst das Antragsdossier im Sinne von Artikel 14 nur die in den Abschnitten 11 bis 17 dieses Anhangs aufgeführten Unterlagen.

2. ANSCHREIBEN

5. Im Anschreiben werden die Besonderheiten der Prüfung hervorgehoben.
6. Bis auf die folgenden Ausnahmen sind im Anschreiben jedoch keine Angaben zu wiederholen, die bereits im EU-Antragsformular enthalten sind:
 - Besondere Merkmale der Bevölkerungsgruppe, an der die Prüfung durchgeführt wird, wie z. B. nicht einwilligungsfähige Probanden oder Minderjährige;
 - ob die Prüfung die erstmalige Verabreichung eines neuen Wirkstoffs an Menschen einschließt;
 - ob im Zusammenhang mit der Prüfung oder dem Prüfpräparat eine wissenschaftliche Beratung durch die Agentur oder die nationale zuständige Behörde eines Mitgliedstaats oder Drittlandes erfolgt ist und
 - ob die Prüfung Teil eines pädiatrischen Prüfkonzepts im Sinne von Teil II Kapitel 3 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel²⁸ ist oder werden soll (sofern die Agentur bereits einen Beschluss zum pädiatrischen

²⁸ ABl. L 378 vom 27.11.2006, S. 1.

Prüfkonzept gefasst hat, sollte im Anschreiben der Link zum Beschluss der Agentur auf deren Website aufgeführt werden);

- ob es sich beim Prüfpräparat oder Hilfspräparat um ein Narkotikum oder Psychotropikum handelt;
 - ob der Sponsor für das Prüfpräparat oder die Krankheit eine Eintragung in das Register für Arzneimittel für seltene Leiden erhalten hat.
7. Im Anschreiben wird darauf hingewiesen, wo die einschlägigen Informationen in den Antragsunterlagen zu finden sind.
 8. Dem Anschreiben ist zu entnehmen, wo die Referenzinformationen zur Sicherheit im Antragsdossier zu finden sind, anhand deren beurteilt werden kann, ob es sich bei einer Nebenwirkung um eine mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung handelt.
 9. Im Falle einer Wiedervorlage sind im Anschreiben die Änderungen gegenüber der vorigen Einreichung hervorzuheben.

3. EU-ANTRAGSFORMULAR

10. Das ordnungsgemäß ausgefüllte EU-Antragsformular.

4. PRÜFPLAN

11. Im Prüfplan sind Zielsetzung, Planung, Methodik, statistische Überlegungen und Organisation einer Prüfung beschrieben.
12. Der Prüfplan ist mit einem Titel, der für alle seine Versionen unveränderte Prüfplan-Codenummer des Sponsors (sofern verfügbar), dem Datum und der Versionsnummer, die bei allen Änderungen aktualisiert werden, sowie durch einen Kurztitel oder zugeordneten Namen zu kennzeichnen.
13. Der Prüfplan enthält insbesondere folgende Bestandteile:
 - eine klare und unzweideutige Definition, wann die betreffende Prüfung beendet ist (in den meisten Fällen wird dies das Datum der letzten Visite des letzten Probanden sein; Abweichungen davon sind im Prüfplan zu begründen);
 - eine Diskussion der Relevanz der klinischen Prüfung und ihrer Planung, um eine Bewertung gemäß Artikel 6 zu ermöglichen;
 - eine Evaluierung des erwarteten Nutzens und der erwarteten Risiken, um eine Bewertung gemäß Artikel 6 zu ermöglichen;
 - Einbeziehungs- und Ausschlusskriterien;
 - eine Rechtfertigung der Teilnahme von nicht einwilligungsfähigen Personen oder von sonstigen besonderen Personengruppen wie Minderjährigen;

- bei Ausschluss älterer Menschen oder Frauen von der klinischen Prüfung eine Erklärung und Begründung der Ausschlusskriterien;
 - eine ausführliche Beschreibung des Auswahlverfahrens und des Verfahrens für die Einholung der Einwilligung nach Aufklärung insbesondere dann, wenn die Probanden nicht zu einer Einwilligung nach Aufklärung in der Lage sind;
 - eine Zusammenfassung der Überwachungsmaßnahmen;
 - eine Beschreibung der Veröffentlichungspolitik;
 - eine Beschreibung der Vorkehrungen für die Betreuung der Probanden nach deren Teilnahme an der Prüfung sofern die Person eine solche zusätzliche Betreuung aufgrund der Prüfungsteilnahme benötigt und sofern diese sich von der unterscheidet, die bei dem betreffenden Krankheitsbild üblicherweise zu erwarten wäre;
 - gegebenenfalls eine Beschreibung der Vorkehrungen für die Rückverfolgbarkeit, Lagerung, Vernichtung und Rücksendung des Prüfpräparats und des Hilfspräparats in Übereinstimmung mit Artikel 48;
 - eine Beschreibung der Vorkehrungen für die Einhaltung der geltenden Vorschriften zum Schutz personenbezogener Daten, und zwar insbesondere der organisatorischen und technischen Maßnahmen, die getroffen werden, um die verarbeiteten Informationen und personenbezogenen Daten vor unbefugtem Zugriff, unbefugter Bekanntgabe, Verbreitung und Veränderung sowie vor Verlust zu schützen;
 - eine Beschreibung der Vorkehrungen zur Wahrung der Vertraulichkeit der Aufzeichnungen und personenbezogenen Daten von an klinischen Prüfungen beteiligten Probanden;
 - eine Beschreibung der Maßnahmen, die im Falle von Verstößen gegen die Datensicherheitsvorschriften zur Begrenzung möglicher nachteiliger Auswirkungen getroffen werden;
 - eine hinreichende Begründung für die Einreichung der Zusammenfassung der Ergebnisse der klinischen Prüfungen nach mehr als einem Jahr;
 - eine Begründung für die Verwendung nicht zugelassener Hilfspräparate.
14. Wird eine klinische Prüfung mit einem Wirkstoff durchgeführt, der in der Europäischen Union unter verschiedenen Handelsbezeichnungen in unterschiedlichen zugelassenen Arzneimitteln verfügbar ist, so kann der Prüfplan die Behandlung ausschließlich über den Wirkstoff oder über den anatomisch-therapeutisch-chemischen Code (ATC-Code, Level 3-5) festlegen, ohne dass die Handelsbezeichnung für jedes Produkt angegeben werden muss.
15. Für die Meldung unerwünschter Ereignisse gilt Folgendes:

- Der Prüfplan bezeichnet für die Unbedenklichkeitsbewertungen entscheidende unerwünschte Ereignisse oder Laboranomalien, die dem Sponsor mitzuteilen sind, sowie
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, bei denen eine unverzügliche Berichterstattung des Prüfers nicht erforderlich ist.
16. Im Prüfplan wird gegebenenfalls auf Fragen zur Etikettierung und Entblindung des Prüfpräparats eingegangen.
17. Dem Prüfplan sollte eine Zusammenfassung des Prüfplans beigelegt werden.

5. PRÜFERINFORMATION

18. Die Prüferinformation soll Prüfern und anderen an der Prüfung Beteiligten Informationen vermitteln, die ihnen das Grundlagenverständnis wichtiger Merkmale des Prüfplans (z. B. Dosis, Dosishäufigkeit/Dosisintervall, Verabreichungsarten und Überwachungsverfahren für die Arzneimittelsicherheit) und deren Einhaltung erleichtern.
19. Die Angaben in der Prüferinformation werden in prägnanter, einfacher, objektiver, ausgewogener Form und frei von Werbung dargestellt, so dass ein Kliniker oder Prüfer sie verstehen und eine unvoreingenommene Risiko-Nutzen-Bewertung bezüglich der Angemessenheit der vorgeschlagenen klinischen Prüfung vornehmen kann. Bei ihrer Zusammenstellung sind alle verfügbaren, die Begründung der vorgeschlagenen klinischen Prüfung und die sichere Verwendung des Prüfpräparats untermauernde Informationen und Nachweise zu berücksichtigen und in Form von Zusammenfassungen darzulegen.
20. Wenn das Prüfpräparat zugelassen ist und gemäß der Zulassung verwendet wird, tritt an die Stelle der Prüferinformation die genehmigte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (im Folgenden „Fachinformation“). Unterscheiden sich die Anwendungsbedingungen in der klinischen Prüfung von den genehmigten, ist die Fachinformation durch eine Zusammenstellung der relevanten klinischen und nichtklinischen Daten zu ergänzen, die die Verwendung des Prüfpräparats in der klinischen Prüfung untermauern. Wird das Prüfpräparat im Prüfplan nur durch seinen Wirkstoff gekennzeichnet, wählt der Sponsor für alle Arzneimittel, die diesen Wirkstoff enthalten und am Ort einer klinischen Prüfung verwendet werden, eine der Prüferinformation gleichwertige Fachinformation aus.
21. Ist in einer multinationalen Prüfung das in den einzelnen Mitgliedstaaten zu verwendende Arzneimittel auf nationaler Ebene zugelassen worden, und unterscheidet sich die Fachinformation je nach Mitgliedstaat, wählt der Sponsor eine Fachinformation für die gesamte klinische Prüfung aus, und zwar diejenige, die für die Gewährleistung der Patientensicherheit am besten geeignet ist.
22. Wenn es sich bei der Prüferinformation nicht um eine Fachinformation handelt, sollte sie einen deutlich gekennzeichneten Abschnitt umfassen, in dem dargelegt ist, welche Nebenwirkungen als erwartete Nebenwirkungen einzustufen sind, einschließlich Angaben zur Häufigkeit und Art der Nebenwirkungen („Referenzinformationen zur Sicherheit“).

6. UNTERLAGEN ZUR KONFORMITÄT DES PRÜFPRÄPARATS MIT DER GUTEN HERSTELLUNGSPRAXIS

23. Bezüglich der Unterlagen zur Konformität mit der guten Herstellungspraxis gilt Folgendes.
24. In folgenden Fällen müssen keine Unterlagen eingereicht werden:
- Das Prüfpräparat ist zugelassen, es ist unverändert und wird in der EU hergestellt oder
 - das Prüfpräparat wird nicht in der EU hergestellt, es ist aber zugelassen und unverändert.
25. Handelt es sich nicht um ein zugelassenes Prüfpräparat, für das auch keine Zulassung in einem Drittland, das Teilnehmer der „International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use“ (Internationale Konferenz zur Angleichung der technischen Anforderungen an die Zulassung von Humanarzneimitteln, „ICH“) ist, erteilt wurde, und wird es nicht in der EU hergestellt, sind folgende Unterlagen einzureichen:
- Eine Kopie der Einfuhrgenehmigung gemäß Artikel 58 und
 - die Bescheinigung einer qualifizierten Person in der EU, dass die Herstellung in Konformität mit einer guten Herstellungspraxis erfolgt, die der in der EU mindestens gleichwertig ist, es sei denn, es wurden im Rahmen von Abkommen über die gegenseitige Anerkennung zwischen der EU und Drittländern besondere Regelungen festgelegt.
26. In allen anderen Fällen wird eine Kopie der Herstellungs-/Einfuhrgenehmigung gemäß Artikel 58 eingereicht.
27. Bei Prüfpräparaten, deren Herstellung oder Einfuhr nicht einer Genehmigung gemäß Artikel 58 unterliegt, ist die Einhaltung der in Artikel 58 Absatz 6 beschriebenen Bestimmungen entsprechend zu belegen.

7. UNTERLAGEN ZUM PRÜFPRÄPARAT

28. Die Unterlagen zum Prüfpräparat müssen Angaben zur Qualität, Herstellung und Kontrolle aller Prüfpräparate sowie Daten aus nichtklinischen Studien und aus der klinischen Anwendung enthalten.

7.1.1. Daten zum Prüfpräparat

7.1.1.1. Einleitung

29. Was die Daten betrifft, können die Unterlagen zum Prüfpräparat durch andere Dokumente ersetzt werden, die entweder allein oder zusammen mit vereinfachten Unterlagen zum Prüfpräparat eingereicht werden. Die Einzelheiten dieser „vereinfachten Unterlagen zum Prüfpräparat“ werden unter Abschnitt 7.1.2. beschrieben.

30. Die Unterlagen zum Prüfpräparat müssen am Anfang ein ausführliches Inhaltsverzeichnis und ein Glossar enthalten.
 31. Die Informationen in den Unterlagen zum Prüfpräparat müssen präzise und ihr Umfang nicht unnötig groß sein. Daten sind vorzugsweise in Tabellenform darzustellen; ein kurzer Begleittext verweist auf die wichtigsten Aspekte.
- 7.1.1.2. Daten zur Qualität
32. Die zur Qualität eingereichten Daten müssen logisch strukturiert sein.
- 7.1.1.3. Nichtklinische Daten zur Pharmakologie und Toxikologie
33. Zu den Unterlagen zum Prüfpräparat gehören außerdem Zusammenfassungen der nichtklinischen Daten zur Pharmakologie und Toxikologie aller Prüfpräparate, die in der klinischen Prüfung verwendet werden, sowie eine Referenzliste der durchgeführten Studien und ein angemessenes Literaturverzeichnis. Daten sind vorzugsweise in Tabellenform darzustellen, wenn dies angemessen ist; ein kurzer Begleittext verweist auf die wichtigsten Aspekte. Die Zusammenfassungen der durchgeführten Studien sollten die Beurteilung erlauben, ob sie angemessen waren und nach einem zulässigen Prüfplan durchgeführt wurden.
 34. Die zur Pharmakologie und Toxikologie eingereichten nichtklinischen Daten müssen logisch strukturiert sein; dazu können beispielsweise die Überschriften der aktuellen Fassung von Modul 4 des *Common Technical Document* (Gemeinsames Technisches Dokument) oder des eCTD-Formats verwendet werden.
 35. Die Unterlagen zum Prüfpräparat müssen eine kritische Analyse der Daten, in der auch Datenauslassungen begründet werden, und eine Beurteilung der Unbedenklichkeit des Produkts im Kontext der vorgeschlagenen klinischen Prüfung umfassen, und nicht nur ein Sachbericht zu den durchgeführten Studien.
 36. Die Unterlagen zum Prüfpräparat sollten eine Erklärung über den Status hinsichtlich der guten Laborpraxis oder vergleichbare Normen gemäß Artikel 25 Absatz 3 enthalten.
 37. Das für die Toxizitätsstudien verwendete Versuchsmaterial muss im Hinblick auf die qualitativen und quantitativen Verunreinigungsprofile repräsentativ für das Material sein, das in der klinischen Prüfung verwendet wird. Bei der Zubereitung des Versuchsmaterials sind die erforderlichen Kontrollen vorzunehmen, um die Validität der Studie zu untermauern.
- 7.1.1.4. Daten zu früheren klinischen Prüfungen und Versuchen am Menschen
38. Die zu klinischen Prüfungen und Versuchen am Menschen eingereichten Daten müssen logisch strukturiert sein; dazu können beispielsweise die Überschriften der aktuellen Fassung von Modul 5 des *Common Technical Document* (Gemeinsames Technisches Dokument) oder des eCTD-Formats verwendet werden.
 39. In diesem Abschnitt sind Zusammenfassungen aller verfügbaren Daten aus früheren klinischen Prüfungen und Versuchen am Menschen mit den Prüfpräparaten vorzulegen.

40. Er muss eine Erklärung zur Konformität der aufgeführten klinischen Prüfungen mit der guten klinischen Praxis sowie einen Verweis auf den Eintrag in ein öffentliches Register gemäß Artikel 25 Absätze 4 bis 6 enthalten.

7.1.1.5. Gesamtbewertung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses

41. Dieser Abschnitt muss eine kurze Zusammenfassung enthalten, in der die klinischen und nichtklinischen Daten im Hinblick auf mögliche Risiken und den möglichen Nutzen kritisch analysiert werden, sofern diese Informationen nicht schon Bestandteil des Prüfplans sind. Im letzteren Fall sollte auf den einschlägigen Abschnitt des Prüfplans verwiesen werden. Im Text sind alle vorzeitig beendigten Studien aufgeführt und die Gründe für ihre vorzeitige Beendigung zu erörtern. Bei jeder Bewertung der absehbaren Risiken und des erwarteten Nutzens von Prüfungen an Minderjährigen oder nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen sind die spezifischen Bestimmungen dieser Verordnung zu berücksichtigen.
42. Wo dies angemessen ist, sind Sicherheitsmargen nicht anhand der verabreichten Dosis zu erörtern, sondern anhand der relativen systemischen Belastung durch das Prüfpräparat. Grundlage hierfür sind vorzugsweise Daten zur Fläche unter der Kurve oder zur Spitzenkonzentration (C_{\max}) (je nachdem, welche Daten für aussagekräftiger gehalten werden). Außerdem ist die klinische Relevanz aller Ergebnisse von klinischen und nichtklinischen Studien zusammen mit eventuellen Empfehlungen zur weiteren Überwachung von Wirkungen und Unbedenklichkeit in den klinischen Prüfungen zu behandeln.

7.1.2. Vereinfachte Unterlagen zum Prüfpräparat durch Verweis auf andere Unterlagen

43. Der Antragsteller hat die Möglichkeit, auf andere Unterlagen zu verweisen, die alleine oder mit den vereinfachten Unterlagen zum Prüfpräparat eingereicht wurden.

7.1.2.1. Möglicher Verweis auf die Prüferinformation

44. Der Antragsteller kann entweder eigenständige Unterlagen zum Prüfpräparat einreichen oder für deren vorklinische und klinische Teile auf die Prüferinformation verweisen. Im letzteren Fall müssen die Zusammenfassungen der vorklinischen und klinischen Informationen ausreichend detaillierte Daten (vorzugsweise in Tabellenform) enthalten, damit die Bewerter zu einer Entscheidung über die potenzielle Toxizität des Prüfpräparates und die Unbedenklichkeit seiner Verwendung in der vorgeschlagenen Prüfung gelangen können. Sind bezüglich eines bestimmten Aspekts der vorklinischen oder klinischen Daten ausführliche Erläuterungen durch Sachverständige oder Erörterungen erforderlich, die über die üblicherweise in der Prüferinformation enthaltenen hinausgehen, muss der Antragsteller die vorklinischen und klinischen Daten als Teil der Unterlagen zum Prüfpräparat einreichen.

7.1.2.2. Möglicher Verweis auf die Fachinformation

45. Der Antragsteller kann die aktuelle Fassung der Fachinformation als Unterlagen zum Prüfpräparat einreichen, wenn eine Zulassung für das Prüfpräparat erteilt wurde. Die genauen Anforderungen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Inhalt der vereinfachten Unterlagen zum Prüfpräparat

Art der früheren Bewertung	Daten zur Qualität	Nichtklinische Daten	Klinische Daten
Das Prüfpräparat ist zugelassen oder hat eine Zulassung in einem ICH-Land. Seine Verwendung in der Prüfung erfolgt - gemäß der Fachinformation. - nicht gemäß der Fachinformation. - nach Modifizierung (z. B. Verblindung).			
	Fachinformation		
	Fachinformation	Gegebenenfalls	Gegebenenfalls
	P+I	Fachinformation	Fachinformation
Das Prüfpräparat ist für eine andere pharmazeutische Form oder Stärke des Prüfpräparats zugelassen oder hat eine Zulassung in einem ICH-Land und wird von deren Inhaber geliefert.	Fachinformation+P+I	Ja	Ja
Das Prüfpräparat ist nicht zugelassen und hat keine Zulassung in einem ICH-Land, aber der Wirkstoff ist Bestandteil eines zugelassenen Arzneimittels und wird - vom selben Hersteller geliefert. - von einem anderen Hersteller geliefert.			
	Fachinformation+P+I	Ja	Ja
	Fachinformation+W+P+I	Ja	Ja
Das Prüfpräparat war Gegenstand eines früheren Antrags auf Genehmigung einer klinischen Prüfung, ist im betreffenden Mitgliedstaat zugelassen, <u>ist unverändert</u> , und - seit der letzten Änderung des Antrags auf Genehmigung einer klinischen Prüfung sind keine neuen Daten verfügbar geworden. - seit der letzten Änderung des Antrags auf Genehmigung einer klinischen Prüfung sind neue Daten verfügbar geworden. - wird unter anderen Bedingungen verwendet.			
	Verweis auf die frühere Einreichung		
	Neue Daten	Neue Daten	Neue Daten
	Gegebenenfalls	Gegebenenfalls	Gegebenenfalls

(W: Daten zum Wirkstoff; P: Daten zum Prüfpräparat; I: Zusätzliche Informationen zu Einrichtungen und Ausrüstungen, der Unbedenklichkeitsbewertung hinsichtlich Fremd-Agenzien, neuartigen Hilfsstoffen sowie Lösungsmitteln zur Rückbildung und Verdünnungsmitteln)

46. Wird das Prüfpräparat im Prüfplan durch einen Wirkstoff oder ATC-Code beschrieben (siehe oben, Abschnitt 4), kann der Antragsteller die Unterlagen zum Prüfpräparat für jeden Wirkstoff bzw. für jeden der ATC-Gruppe angehörenden

Wirkstoff durch eine repräsentative Fachinformation ersetzen. Alternativ kann der Antragsteller ein Dokument vorlegen, das für jeden Wirkstoff, der im Rahmen der klinischen Prüfung möglicherweise als Prüfpräparat verwendet wird, Informationen enthält, die denen der repräsentativen Fachinformation gleichwertig sind.

7.1.3. Unterlagen zum Prüfpräparat im Falle eines Placebos

47. Handelt es sich beim Prüfpräparat um ein Placebo, sind lediglich Daten zur Qualität vorzulegen. Zusätzliche Unterlagen sind nicht erforderlich, wenn das Placebo dieselbe Zusammensetzung wie das untersuchte Prüfpräparat hat, denselben Hersteller hat und nicht steril ist.

8. UNTERLAGEN ZUM HILFSPRÄPARAT

48. Unbeschadet des Artikels 62 gelten die in den Abschnitten 6 und 7 dargelegten Dokumentationsanforderungen auch für Hilfspräparate. Ist das Hilfspräparat jedoch im betroffenen Mitgliedstaat zugelassen, so werden keine zusätzlichen Angaben eingereicht.

9. WISSENSCHAFTLICHE BERATUNG UND PÄDIATRISCHES PRÜFKONZEPT

49. Falls verfügbar ist eine Kopie der Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beratung, die die Agentur, ein Mitgliedstaat oder ein Drittland bezüglich der klinischen Prüfung geleistet hat, einzureichen.
50. Ist die klinische Prüfung Bestandteil eines gebilligten pädiatrischen Prüfkonzpts, ist eine Kopie des Beschlusses der Agentur, mit dem sie das pädiatrische Prüfkonzpt billigt, und die Stellungnahme des Pädiatrieausschusses, sofern diese Dokumente über das Internet nicht uneingeschränkt zugänglich sind, vorzulegen. Im letzteren Fall reicht die Angabe des Links zu diesen Dokumenten im Anschreiben aus (siehe Abschnitt 2).

10. ETIKETTIERUNG DER PRÜFPRÄPARATE

11. VERFAHREN ZUR AUSWAHL DER PROBANDEN (ANGABEN FÜR JEDEN BETROFFENEN MITGLIEDSTAAT)

51. Sofern nicht im Anschreiben erläutert, sind Verfahren zur Auswahl der Probanden in einem gesonderten Dokument ausführlich zu beschreiben.
52. Werden die Probanden mittels Werbeanzeigen ausgewählt, so sind Kopien des Werbematerials einzureichen, einschließlich Druckerzeugnissen und Ton- und Bildaufzeichnungen. Die für die Bearbeitung der Antworten auf Werbeanzeigen angewendeten Verfahren sind zu erläutern. Hierzu gehören die geplanten Verfahren für die Unterrichtung oder Beratung der Bewerber, die für die Teilnahme an der Prüfung als nicht geeignet befunden wurden.

12. UNTERRICHTUNG DER PROBANDEN UND VERFAHREN ZUR EINHOLUNG DER EINWILLIGUNG NACH AUFKLÄRUNG (ANGABEN FÜR JEDEN BETROFFENEN MITGLIEDSTAAT)

53. Alle Informationen, die den Probanden (oder gegebenenfalls den Eltern oder dem rechtlichen Vertreter) vor ihrer Entscheidung über die Teilnahme bzw. Nichtteilnahme übermittelt wurden, sind ebenso vorzulegen wie das Formular für die schriftliche Einwilligung nach Aufklärung.
54. Eine Beschreibung der Verfahren für die Einwilligung nach Aufklärung unter besonderen Umständen ist in folgenden Fällen einzureichen:
- Bei Prüfungen mit Minderjährigen oder nicht einwilligungsfähigen Probanden sind die Verfahren zur Einholung der Einwilligung der Eltern/des Elternteils oder des rechtlichen Vertreters nach entsprechender Aufklärung sowie die Beteiligung der Minderjährigen oder nicht einwilligungsfähigen Probanden zu beschreiben.
 - Bei Anwendung eines Verfahrens, bei dem die Einwilligung vor Zeugen erteilt wird, sind relevante Informationen zu den Gründen der Inanspruchnahme eines Zeugen, der Auswahl des Zeugen und dem Verfahren zur Einholung der Einwilligung nach Aufklärung vorzulegen.
 - Bei klinischen Prüfungen gemäß Artikel 32 ist das Verfahren zur Einholung der Einwilligung des rechtlichen Vertreters und des Probanden, die Prüfung nach entsprechender Aufklärung fortzuführen, zu beschreiben.
 - Bei klinischen Prüfungen in Notfallsituationen sind die Verfahren zur Bestimmung und Dokumentierung der Dringlichkeitssituation zu beschreiben.
55. In diesen Fällen sind die dem Probanden und den Eltern oder dem rechtlichen Vertreter bereitgestellten Informationen vorzulegen.

13. EIGNUNG DES PRÜFERS (ANGABEN FÜR JEDEN BETROFFENEN MITGLIEDSTAAT)

56. Vorzulegen sind: eine Liste der vorgesehenen klinischen Prüfstellen, Name und Funktion der für ein Prüferteam, das eine klinische Prüfung an einer klinischen Prüfstelle durchführt, zuständigen Prüfer („Hauptprüfer“) und Anzahl der Probanden in den Prüfstellen.
57. Außerdem ist eine Beschreibung der Qualifikation der Hauptprüfer anhand eines aktuellen Lebenslaufes und anderer relevanter Dokumente einzureichen. Frühere Fortbildungen in Bezug auf die Grundsätze der guten klinischen Praxis oder aus der Arbeit mit klinischen Prüfungen und Patientenbetreuung gewonnene Erfahrungen sind zu beschreiben.
58. Besondere Umstände – wie beispielsweise wirtschaftliche Interessen –, die die Unparteilichkeit der Hauptprüfer beeinflussen könnten, sind darzulegen.

- 14. EIGNUNG DER EINRICHTUNGEN (ANGABEN FÜR JEDEN BETROFFENEN MITGLIEDSTAAT)**
59. Es ist eine schriftliche Erklärung des Leiters der Klinik/Einrichtung in der Prüfstelle oder entsprechend dem System im jeweiligen Mitgliedstaat einer anderen zuständigen Person einzureichen, in der die Eignung der Einrichtung bestätigt wird.
- 15. NACHWEIS VON VERSICHERUNGS- ODER SONSTIGER DECKUNG FÜR SCHADENSERSATZ (ANGABEN FÜR JEDEN BETROFFENEN MITGLIEDSTAAT)**
- 16. FINANZIELLE VEREINBARUNGEN (ANGABEN FÜR JEDEN BETROFFENEN MITGLIEDSTAAT)**
60. Es sind Informationen zu finanziellen Transaktionen und an die Probanden und Prüfer/die Prüfstelle für die Teilnahme an der klinischen Prüfung gezahlten Entschädigungen einzureichen.
61. Sofern vorhanden ist eine Beschreibung der Vereinbarungen zwischen dem Sponsor und der Prüfstelle einzureichen.
- 17. NACHWEIS DER ZAHLUNG VON GEBÜHREN (ANGABEN FÜR JEDEN BETROFFENEN MITGLIEDSTAAT)**

ANHANG II
Antragsunterlagen für wesentliche Änderungen

1. EINFÜHRUNG UND ALLGEMEINE GRUNDLAGEN

1. Betrifft eine wesentliche Änderung mehr als eine klinische Prüfung desselben Sponsors und desselben Prüfpräparats, so kann der Sponsor einen einzigen Antrag auf Genehmigung stellen. Das Anschreiben und die Meldung enthalten ein Verzeichnis aller betroffenen klinischen Prüfungen mit ihren offiziellen Kennzeichnungsnummern und den jeweiligen Änderungscodenummern.
2. Der Antrag ist vom Sponsor zu unterzeichnen. Mit seiner Unterschrift bestätigt der Sponsor, dass er sich von Folgendem überzeugt hat:
 - Die erteilten Auskünfte sind vollständig,
 - die beigefügten Unterlagen vermitteln ein genaues Bild der verfügbaren Informationen und
 - die klinische Prüfung wird nach Maßgabe der geänderten Unterlagen durchgeführt.

2. ANSCHREIBEN

3. Das Anschreiben enthält die folgenden Angaben:

- In der Betreffzeile die EU-Prüfungsnummer, die Prüfplan-Codenummer des Sponsors (sofern verfügbar) und den Titel der Prüfung sowie die Codenummer des Sponsors für die Änderung, die eine eindeutige Identifizierung der wesentlichen Änderung erlaubt; dabei sollte auf eine durchgängige Verwendung der Codenummer geachtet werden;
- Identifizierung des Antragstellers;
- Identifizierung der Änderung (Codenummer des Sponsors für die wesentliche Änderung und Datum). Ein Änderungsantrag kann mehrere Änderungen des Prüfplans oder der zugehörigen wissenschaftlichen Unterlagen betreffen;
- einen markierten Hinweis auf besondere Aspekte der Änderung und ein Hinweis darauf, wo relevante Informationen oder Textteile in den ursprünglichen Antragsunterlagen zu finden sind;
- Herausstellen aller Informationen, die sich auf das den Probanden entstehende Risiko auswirken könnten und im Formular für den Antrag auf Genehmigung der Änderung nicht enthalten sind;
- gegebenenfalls eine Liste aller betroffenen klinischen Prüfungen mit offiziellen Kennzeichnungsnummern und den jeweiligen Änderungscodenummern (siehe oben).

3. ANTRAGSFORMULAR FÜR ÄNDERUNGEN

4. BESCHREIBUNG DER ÄNDERUNG

4. Die Änderung ist wie folgt zu verdeutlichen:

- durch einen Auszug aus den geänderten Unterlagen, in dem die alten und neuen Formulierungen durch Markierung im Korrekturmodus („track changes“) erkennbar sind, und einen Auszug nur mit den neuen Formulierungen oder
- ungeachtet des vorigen Punktes im Falle, dass die Änderungen so weitverbreitet oder weitreichend sind, dass sie eine völlig neue Fassung der Unterlagen rechtfertigen, durch eine neue Fassung der gesamten Unterlagen (in solchen Fällen sollten die Änderungen der Unterlagen in einer zusätzlichen Tabelle aufgeführt werden, wobei identische Änderungen zusammengefasst werden können).

5. Die neue Fassung ist durch das Datum und eine neue Versionsnummer gekennzeichnet.

5. ERGÄNZENDE INFORMATIONEN

6. Zusätzliche Informationen umfassen gegebenenfalls Folgendes:

- Zusammenfassungen von Daten;
- eine aktualisierte Gesamtbewertung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses;
- mögliche Folgen für Probanden, die bereits an der Prüfung teilnehmen;
- mögliche Folgen für die Bewertung der Ergebnisse.

6. AKTUALISIERUNG DES EU-ANTRAGSFOMULARS

7. Sofern eine wesentliche Änderung mit Änderungen der Einträge im EU-Antragsformular verbunden ist, sollte eine überarbeitete Version dieses Formulars eingereicht werden. Die von der wesentlichen Änderung betroffenen Felder sollten im überarbeiteten Formular markiert werden.

ANHANG III
Sicherheitsberichterstattung

1. MELDUNG SCHWERWIEGENDER UNERWÜNSCHTER EREIGNISSE VOM PRÜFER AN DEN SPONSOR

1. Ein unerwünschtes Ereignis kann jedes ungünstige und unbeabsichtigte Anzeichen (wie beispielsweise ein anomaler Laborbefund), Symptom oder jede Krankheit sein, das mit der Verwendung eines Arzneimittels in einem zeitlichen Zusammenhang steht.
2. Der Prüfer meldet dem Sponsor die in Artikel 37 Absatz 2 genannten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse unverzüglich nach Bekanntwerden des schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses. Nötigenfalls ist ein Folgebericht zu übermitteln, der es dem Sponsor ermöglicht zu bestimmen, ob das schwerwiegende unerwünschte Ereignis eine Neubewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses der klinischen Prüfung erfordert.
3. Der Prüfer ist dafür verantwortlich, dem Sponsor alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit den von ihm im Rahmen der klinischen Prüfung behandelten Probanden zu melden. Sobald die Prüfung beendet ist, braucht der Prüfer die von ihm behandelten Probanden nicht mehr aktiv auf unerwünschte Ereignisse zu überwachen, sofern im Prüfplan nichts anderes vorgesehen ist.
4. Erlangt der Prüfer Kenntnis von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die einem Probanden nach Abschluss seiner Behandlung widerfahren, meldet er diese dem Sponsor.

2. MELDUNG MUTMASSLICHER UNERWARTETER SCHWERWIEGENDER NEBENWIRKUNGEN („SUSAR“) VOM SPONSOR AN DIE AGENTUR

2.1. Schwerwiegendes Ereignis, Nebenwirkung

5. Ein medizinisches Ereignis, das einen Eingriff erfordert, um eines/eine der in Artikel 2 Absatz 2 Ziffer 29 genannten Merkmale oder Folgen zu verhindern, ist ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.
6. Unter die Definition des Begriffs „Nebenwirkung“ fallen auch Medikationsfehler und andere als die im Prüfplan vorgesehenen Verwendungen, einschließlich unsachgemäßer und missbräuchlicher Verwendungen des Präparats.
7. Die Definition setzt eine begründete Möglichkeit eines Kausalzusammenhangs zwischen dem Ereignis und dem Prüfpräparat voraus, d. h. es muss Anhaltspunkte oder Argumente geben, die einen solchen Kausalzusammenhang nahelegen.
8. Liegen keine Informationen über einen Kausalzusammenhang vom berichterstattenden Prüfer vor, sollte der Sponsor den berichterstattenden Prüfer konsultieren und ihn um Stellungnahme zu diesem Aspekt bitten. Der Sponsor sollte die Einschätzung des Kausalzusammenhangs durch den Prüfer nicht herabstufen. Ist

der Sponsor anderer Meinung über den Kausalzusammenhang als der Prüfer, sollte die Meldung die Stellungnahme sowohl des Prüfers als auch des Sponsors enthalten.

2.2. „erwartet“/„unerwartet“

9. Meldungen, die signifikante neue Informationen über die Spezifität, das häufigere Vorkommen oder den Schweregrad einer bekannten, bereits dokumentierten schwerwiegenden Nebenwirkung enthalten, stellen unerwartete Ereignisse dar.
10. Die zu erwartenden Nebenwirkungen werden vom Sponsor in den Referenzinformationen zur Unbedenklichkeit aufgeführt. Dies sollte anhand bereits früher beobachteter Ereignisse geschehen, nicht mit Blick darauf, was von den pharmakologischen Eigenschaften eines Arzneimittels zu erwarten wäre.
11. Die Referenzinformationen zur Unbedenklichkeit sind in der Fachinformation oder der Prüferinformation enthalten. Das Anschreiben, das mit den Antragsunterlagen eingereicht wird, sollte auf die Referenzinformationen zur Unbedenklichkeit verweisen. Liegen für das Prüfpräparat Zulassungen in mehreren Mitgliedstaaten mit verschiedenen Fachinformationen vor, wählt der Sponsor die unter Berücksichtigung der Probandensicherheit geeignetste Fachinformation als Referenzinformationen zur Unbedenklichkeit aus.
12. Die Referenzinformationen zur Unbedenklichkeit können sich im Laufe der klinischen Prüfung ändern. Für die Zwecke der Meldung mutmaßlicher unerwarteter schwerwiegender Nebenwirkungen gilt die Fassung der Referenzinformationen zur Unbedenklichkeit zur Zeit des Auftretens der mutmaßlichen unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen. Daher wirkt sich eine Änderung der Referenzinformationen zur Unbedenklichkeit auf die Anzahl der zu meldenden mutmaßlichen unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen aus. Für die für die Zwecke des Jahressicherheitsberichts geltenden Referenzinformationen zur Unbedenklichkeit siehe Abschnitt 3.
13. Hat der berichterstattende Prüfer Informationen darüber vorgelegt, ob ein Ereignis zu erwarten ist, ist dies vom Sponsor zu berücksichtigen.

2.3. Meldepflichtige mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen

14. Der Sponsor einer klinischen Prüfung, die in mindestens einem Mitgliedstaat stattfindet, meldet folgende mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen:
 - Alle mutmaßlichen unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen, die bei dieser klinischen Prüfung auftreten, ungeachtet dessen, ob die mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung in einer Prüfstelle in einem Mitgliedstaat oder in einem Drittland aufgetreten ist und
 - alle mutmaßlichen unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen im Zusammenhang mit demselben Wirkstoff (ungeachtet seiner Darreichungsform und der geprüften Dosierung oder Indikation) bei einer klinischen Prüfung, die ausschließlich in einem Drittland stattfindet, sofern die klinische Prüfung
 - unter der Verantwortung desselben Sponsors erfolgt oder

- unter der Verantwortung eines anderen Sponsors erfolgt, der entweder zum selben Mutterunternehmen gehört oder der gemeinsam mit dem erstgenannten Sponsor ein Arzneimittel auf der Grundlage einer förmlichen Vereinbarung entwickelt. Die Lieferung des Prüfpräparats oder von Informationen über Sicherheitsfragen an einen potenziellen künftigen Zulassungsinhaber sollten nicht als gemeinsame Entwicklung betrachtet werden.
15. Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen, die nach Prüfungsende festgestellt werden, sind ebenfalls zu melden.
- 2.4. Fristen für die Meldung tödlicher oder lebensbedrohlicher mutmaßlicher unerwarteter schwerwiegender Nebenwirkungen**
16. Bei tödlichen und lebensbedrohlichen mutmaßlichen unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen meldet der Sponsor wenigstens die Mindestinformationen so rasch wie möglich und keinesfalls später als sieben Tage nach Kenntnisnahme.
17. Ist die Erstmeldung unvollständig, wenn der Sponsor beispielsweise nicht alle Informationen/Bewertungen binnen sieben Tagen vorgelegt hat, muss der Sponsor innerhalb von weiteren acht Tagen einen vollständigen Bericht auf der Grundlage der ursprünglichen Informationen vorlegen.
18. Die Frist für die Erstmeldung (Tag 0 = Di 0) beginnt, sobald die Informationen, die die Mindestmeldekriterien enthalten, beim Sponsor eingegangen sind.
19. Erhält der Sponsor signifikante neue Informationen über einen bereits gemeldeten Fall, wird die Frist wieder auf Tag 0 gesetzt, d. h. auf das Datum des Eingangs der neuen Informationen. Diese Informationen sind binnen 15 Tagen als Folgebericht zu melden.
- 2.5. Fristen für die Meldung nicht tödlicher oder nicht lebensbedrohlicher mutmaßlicher unerwarteter schwerwiegender Nebenwirkungen**
20. Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen, die nicht tödlich und nicht lebensbedrohlich sind, müssen binnen 15 Tagen gemeldet werden.
21. Falls sich eine mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung als tödlich oder lebensbedrohlich erweist, obwohl sie ursprünglich nicht als solche betrachtet wurde, sollte die nicht tödliche bzw. nicht lebensbedrohliche mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung so rasch wie möglich gemeldet werden; es gilt die 15-Tagesfrist. Der Folgebericht über eine tödliche oder lebensbedrohliche mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung sollte so rasch wie möglich erstellt werden, jedenfalls aber binnen sieben Tagen, nachdem festgestellt wurde, dass die Nebenwirkung tödlich oder lebensbedrohlich ist. Zum Folgebericht siehe Abschnitt 2.4.
22. In Fällen, in denen sich eine mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung als tödlich oder lebensbedrohlich erweist, obwohl sie ursprünglich nicht als solche betrachtet wurde, und noch keine Erstmeldung vorgelegt wurde, sollte eine kombinierte Meldung erfolgen.

2.6. Entblindete Behandlungszuweisung

23. Der Sponsor muss nur mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen melden, bei denen die Behandlungszuweisung des Probanden entblindet ist.
24. Der Prüfer entblindet die Behandlungszuweisung im Laufe einer klinischen Prüfung nur dann, wenn dies für die Sicherheit des Probanden relevant ist.
25. Wenn ein Ereignis eine mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung darstellen könnte, nimmt der Sponsor nur für den betroffenen Probanden eine Entblindung vor. Für die für die Durchführung der Prüfung Verantwortlichen (Verwaltung, Aufsicht, Prüfer) und die für Datenanalyse und Ergebnisauswertung bei Prüfungsabschluss Verantwortlichen, wie Biometrie-Personal, sollte die Verblindung beibehalten werden. Auf unverblindete Informationen sollten nur diejenigen Zugriff haben, die an der Sicherheitsberichterstattung an die Agentur und Überwachungsstellen für Datensicherheit („DSMB“) mitwirken müssen, oder Personen, die während der Prüfung laufende Unbedenklichkeitsbewertungen durchführen.
26. Im Falle von Prüfungen bei Erkrankungen mit hoher Morbidität oder hoher Mortalität, deren Wirksamkeits-Endpunkte auch mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen sein könnten, oder wenn Mortalität oder ein anderes „schwerwiegendes“ Ergebnis (das möglicherweise als mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung gemeldet werden könnte) den Wirksamkeits-Endpunkt in der klinischen Prüfung darstellt, kann jedoch die Integrität der klinischen Prüfung gefährdet werden, wenn systematisch eine Entblindung vorgenommen wird. Unter diesen und ähnlichen Umständen sollte der Sponsor im Prüfplan hervorheben, welche schwerwiegenden Ereignisse als krankheitsbedingt gelten und nicht einer systematischen Entblindung sowie der Pflicht zur beschleunigten Meldung unterliegen.
27. In allen Fällen gelten nach der Entblindung die Meldebestimmungen für mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen, wenn sich erweist, dass es sich um eine mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung handelt (beispielsweise hinsichtlich der Unerwartetheit).

3. JÄHRLICHE SICHERHEITSBERICHTERSTATTUNG DES SPONSORS

28. Der Bericht sollte als Anhang die Referenzinformationen zur Unbedenklichkeit enthalten, die zu Beginn des Berichtszeitraums galten.
29. Die zu Beginn des Berichtszeitraums geltenden Referenzinformationen zur Unbedenklichkeit dienen während des gesamten Berichtszeitraums als Referenzinformationen zur Unbedenklichkeit.
30. Wurden die Referenzinformationen zur Unbedenklichkeit während des Berichtszeitraums wesentlich geändert, so sollten diese Änderungen im jährlichen Sicherheitsbericht aufgeführt werden. Außerdem sollten in diesem Fall die geänderten Referenzinformationen zur Unbedenklichkeit als Anhang zum Bericht vorgelegt werden, zusätzlich zu den zu Beginn des Berichtszeitraums geltenden Referenzinformationen zur Unbedenklichkeit. Trotz der Änderung der

Referenzinformationen zur Unbedenklichkeit dienen die zu Beginn des Berichtszeitraums geltenden Referenzinformationen zur Unbedenklichkeit für den gesamten Berichtszeitraum als Referenzinformationen zur Unbedenklichkeit.

ANHANG IV
Etikettierung der Prüf- und Hilfspräparate

1. NICHT ZUGELASSENE PRÜFPRÄPARATE

1.1. Allgemeine Bestimmungen

1. Folgende Angaben sind auf der Primärverpackung und der äußeren Umhüllung aufzuführen:
 - a) Name, Adresse und Telefonnummer des Hauptansprechpartners für Informationen bezüglich des Präparats, der klinischen Prüfung und der Entblindung in Notfallsituationen; dabei kann es sich um den Sponsor, die Vertragsforschungseinrichtung oder den Prüfer handeln (für die Zwecke dieses Anhangs „Hauptansprechpartner“ genannt);
 - b) Darreichungsform, Verabreichungsweg, Menge an Dosierungseinheiten und bei offenen Prüfungen Bezeichnung/Kennzeichen des Präparats sowie Stärke/Konzentration;
 - c) Chargen- oder Codenummer zur Kennzeichnung von Inhalt und Verpackungsvorgang;
 - d) Prüfungsnummer, die eine Identifikation der Prüfung, der Prüfstelle, des Prüfers und des Sponsors erlaubt, sofern diese Angaben nicht an anderer Stelle aufgeführt sind;
 - e) Identifikationsnummer des Probanden/Behandlungsnummer und gegebenenfalls Visitennummer;
 - f) Name des Prüfers (sofern nicht in (a) oder (d) enthalten);
 - g) Gebrauchsanweisung (es kann auf eine Beilage oder ein anderes erläuterndes Dokument verwiesen werden, die/das für den Probanden oder die das Präparat verabreichende Person bestimmt ist);
 - h) Hinweis „Nur zur Verwendung in klinischen Prüfungen“ oder eine ähnliche Formulierung;
 - i) Lagerungsbedingungen;
 - j) Gebrauchszeitraum (Verbrauchsdatum, Verfallsdatum oder gegebenenfalls Datum für Wiederholungsprüfung) – Angaben im Format Monat/Jahr und in einer Unklarheiten ausschließenden Weise;
 - k) Hinweis „Für Kinder unzugänglich aufbewahren“, außer wenn das Präparat zur Verwendung in Prüfungen bestimmt ist, bei denen es die Probanden nicht mit nach Hause nehmen.

2. Symbole oder Piktogramme können zur Verdeutlichung bestimmter oben genannter Angaben verwendet werden. Weitere Angaben und Warn- oder Handhabungshinweise können aufgeführt sein.
3. Adresse und Telefonnummer des Hauptansprechpartners müssen nicht auf dem Etikett erscheinen, wenn den Probanden eine Beilage oder Karte mit diesen Informationen ausgehändigt wurde und sie die Anweisung erhalten haben, diese jederzeit bei sich zu tragen.

1.2. Begrenzte Etikettierung der Primärverpackung

1.2.1. Primärverpackung und äußere Umhüllung werden zusammen überreicht

4. Sofern das Präparat dem Probanden oder der das Arzneimittel verabreichenden Person in einer Form überreicht wird, bei der Primärverpackung und äußere Umhüllung untrennbar miteinander verbunden sind, und auf der äußeren Umhüllung die in Abschnitt 1.1 genannten Angaben aufgeführt sind, erscheinen die folgenden Angaben auf der Primärverpackung (oder der verschlossenen Dosiervorrichtung, die die Primärverpackung enthält):
 - a) Name des Hauptansprechpartners;
 - b) Darreichungsform, Verabreichungsweg (bei oralen festen Darreichungsformen nicht zwingend erforderlich), Menge an Dosierungseinheiten und bei offenen Prüfungen Bezeichnung/Kennzeichen des Präparats sowie Stärke/Konzentration;
 - c) Chargen- und/oder Codenummer zur Kennzeichnung von Inhalt und Verpackungsvorgang;
 - d) Prüfungsnummer, die eine Identifikation der Prüfung, der Prüfstelle, des Prüfers und des Sponsors erlaubt, sofern diese Angaben nicht an anderer Stelle aufgeführt sind;
 - e) Identifikationsnummer des Probanden/Behandlungsnummer und gegebenenfalls Visitennummer.

1.2.2. Kleine Primärverpackungen

5. Im Falle von Primärverpackungen in Form einer Blisterverpackung oder kleiner Einheiten wie beispielsweise Ampullen, auf denen die in Abschnitt 1.1 genannten Angaben nicht möglich sind, trägt die äußere Umhüllung ein Etikett mit diesen Angaben. Die Primärverpackung muss die nachstehenden Angaben aufweisen:
 - a) Name des Hauptansprechpartners;
 - b) Verabreichungsweg (bei oralen festen Darreichungsformen nicht zwingend erforderlich) und bei offenen Prüfungen Bezeichnung/Kennzeichen des Präparates sowie Stärke/Konzentration;
 - c) Chargen- oder Codenummer zur Kennzeichnung von Inhalt und Verpackungsvorgang;

- d) Prüfungsnummer, die eine Identifikation der Prüfung, der Prüfstelle, des Prüfers und des Sponsors erlaubt, sofern diese Angaben nicht an anderer Stelle aufgeführt sind;
- e) Identifikationsnummer des Probanden/Behandlungsnummer und gegebenenfalls Visitennummer.

2. NICHT ZUGELASSENE HILFSPRÄPARATE

- 6. Folgende Angaben sind auf der Primärverpackung und der äußeren Umhüllung aufzuführen:
 - a) Name des Hauptansprechpartners;
 - b) Name des Arzneimittels, gefolgt von der Stärke und der Darreichungsform;
 - b) eine Aufstellung über die qualitative und quantitative Zusammensetzung der Wirkstoffe je Maßeinheit;
 - d) Prüfungsnummer, die eine Identifikation der Prüfstelle, des Prüfers und des Probanden erlaubt.

3. ZUSÄTZLICHE KENNZEICHNUNG BEREITS ZUGELASSENER PRÜFPRÄPARATE

- 7. Folgende Angaben sind auf der Primärverpackung und der äußeren Umhüllung aufzuführen:
 - a) Name des Hauptansprechpartners;
 - b) Prüfungsnummer, die eine Identifikation der Prüfstelle, des Prüfers und des Probanden erlaubt.

4. ERSETZEN VON INFORMATIONEN

- 8. Einige der in den Abschnitten 1, 2 und 3 aufgeführten Angaben dürfen entfallen und durch anderweitige Mechanismen ersetzt werden (z. B. Verwendung eines zentralen elektronischen Randomisierungssystems, Verwendung eines zentralen Informationssystems), vorausgesetzt, dass die Sicherheit der Probanden und die Zuverlässigkeit und Solidität der Daten dadurch nicht beeinträchtigt werden. Eine solche Vorgehensweise ist im Prüfplan zu begründen.

ANHANG V
Übereinstimmungstabelle

Richtlinie 2001/20/EG	Diese Verordnung
Artikel 1 Absatz 1	Artikel 1, Artikel 2 Absatz 1 und Absatz 2 Ziffern 1, 2 und 4
Artikel 1 Absatz 2	Artikel 2 Absatz 1 Ziffer 26
Artikel 1 Absatz 3 Unterabsatz 1	-
Artikel 1 Absatz 3 Unterabsatz 2	Artikel 44 Unterabsatz 3
Artikel 1 Absatz 4	Artikel 44 Unterabsatz 2
Artikel 2	Artikel 2
Artikel 3 Absatz 1	-
Artikel 3 Absatz 2	Artikel 4, 28, 29 Absatz 1 und Artikel 72
Artikel 3 Absatz 3	-
Artikel 3 Absatz 4	Artikel 29 Absatz 3
Artikel 4	Artikel 28, 31, 10 Absatz 1
Artikel 5	Artikel 28, 30, 10 Absatz 2
Artikel 6	Artikel 4 bis 14
Artikel 7	Artikel 4 bis 14
Artikel 8	-
Artikel 9	Artikel 4 bis 14
Artikel 10 Buchstabe a	Artikel 15 bis 24
Artikel 10 Buchstabe b	Artikel 51
Artikel 10 Buchstabe c	Artikel 34 und 35
Artikel 11	Artikel 78
Artikel 12	Artikel 74
Artikel 13 Absatz 1	Artikel 58 Absatz 1 bis 4
Artikel 13 Absatz 2	Artikel 58 Absatz 2

Artikel 13 Absatz 3 Unterabsatz 1	Artikel 59 Absatz 1, Artikel 60 Absatz 1 und 3
Artikel 13 Absatz 3 Unterabsatz 2	Artikel 60 Absatz 1
Artikel 13 Absatz 3 Unterabsatz 3	-
Artikel 13 Absatz 4	Artikel 59 Absatz 2
Artikel 13 Absatz 5	-
Artikel 14	Artikel 63 bis 67
Artikel 15	Artikel 75
Artikel 16	Artikel 37
Artikel 17 Absatz 1 Buchstaben a bis c	Artikel 38
Artikel 17 Absatz 1 Buchstabe d	-
Artikel 17 Absatz 2	Artikel 39
Artikel 17 Absatz 3 Buchstabe a	-
Artikel 17 Absatz 3 Buchstabe b	Artikel 40 Absatz 1
Artikel 18	-
Artikel 19 Absatz 1 erster Satz	Artikel 71
Artikel 19 Absatz 1 zweiter Satz	Artikel 70
Artikel 19 Absatz 2	Artikel 88
Artikel 19 Absatz 3	-
Artikel 20	-
Artikel 21	Artikel 84
Artikel 22	-
Artikel 23	-
Artikel 24	-

FINANZBOGEN ZUM RECHTSAKT

1. RAHMEN DES VORSCHLAGS/DER INITIATIVE

- 1.1. Bezeichnung des Vorschlags/der Initiative
- 1.2. Politikbereich(e) in der ABM/ABB-Struktur
- 1.3. Art des Vorschlags/der Initiative
- 1.4. Ziel(e)
- 1.5. Begründung des Vorschlags/der Initiative
- 1.6. Dauer der Maßnahme und ihrer finanziellen Auswirkungen
- 1.7. Vorgeschlagene Methode(n) der Mittelverwaltung

2. VERWALTUNGSMASSNAHMEN

- 2.1. Monitoring und Berichterstattung
- 2.2. Verwaltungs- und Kontrollsystem
- 2.3. Prävention von Betrug und Unregelmäßigkeiten

3. ERWARTETE FINANZIELLE AUSWIRKUNGEN DES VORSCHLAGS/DER INITIATIVE

- 3.1. Betroffene Rubrik(en) des mehrjährigen Finanzrahmens und Ausgabenlinie(n)
- 3.2. Erwartete Auswirkungen auf die Ausgaben
 - 3.2.1. *Übersicht*
 - 3.2.2. *Erwartete Auswirkungen auf die operativen Mittel*
 - 3.2.3. *Erwartete Auswirkungen auf die Verwaltungsmittel*
 - 3.2.4. *Vereinbarkeit mit dem mehrjährigen Finanzrahmen*
 - 3.2.5. *Finanzierungsbeteiligung Dritter*
- 3.3. Erwartete Auswirkungen auf die Einnahmen

FINANZBOGEN ZU RECHTSAKTEN

1. RAHMEN DES VORSCHLAGS/DER INITIATIVE

1.1. Bezeichnung des Vorschlags/der Initiative

Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG

1.2. Politikbereich(e) in der ABM/ABB-Struktur²⁹

Öffentliche Gesundheit.

Die Kosten werden aus dem Budget des Programms „Gesundheit für Wachstum 2014-2020“ gedeckt.

1.3. Art des Vorschlags/der Initiative

Der Vorschlag/die Initiative betrifft **eine neue Maßnahme**

Der Vorschlag/die Initiative betrifft **eine neue Maßnahme im Anschluss an ein Pilotprojekt/eine vorbereitende Maßnahme**³⁰

Der Vorschlag/die Initiative betrifft **die Verlängerung einer bestehenden Maßnahme**

Der Vorschlag/die Initiative betrifft **eine neu ausgerichtete Maßnahme**

1.4. Ziele

1.4.1. *Mit dem Vorschlag/der Initiative verfolgte mehrjährige strategische Ziele der Kommission*

Ziel des Vorschlags ist die EU-weite Förderung der öffentlichen Gesundheit sowie der Forschung in diesem Bereich durch die Gewährleistung einheitlicher Vorschriften für die Genehmigung und Durchführung klinischer Prüfungen.

1.4.2. *Einzelziele und ABM/ABB-Tätigkeiten*

Einzelziel Nr. 1: Elektronisches „EU-Portal“ und „EU-Datenbank“ für die Einreichung von Anträgen auf Genehmigung klinischer Prüfungen und die weitere Bearbeitung dieser Anträge.

Einzelziel Nr. 2: Aktualisierung des Moduls für klinische Prüfungen der Eudravigilance-Datenbank, um die Bearbeitung von Sicherheitsberichten im Rahmen klinischer Prüfungen zu gewährleisten.

²⁹ ABM: *Activity-Based Management*: maßnahmenbezogenes Management – ABB: *Activity-Based Budgeting*: tätigkeitsbezogene Aufstellung des Haushaltsplans.

³⁰ Im Sinne von Artikel 49 Absatz 6 Buchstabe a oder b der Haushaltsordnung.

Einzelziel Nr. 3: Ein Kooperationssystem zwischen den Mitgliedstaaten für die Bewertung von Anträgen auf Genehmigung klinischer Prüfungen.

Einzelziel Nr. 4: Ein Mechanismus für „Systemüberprüfungen“ bezüglich der in Drittländern vorhandenen Rechtssysteme für klinische Prüfungen.

ABM/ABB-Tätigkeit(en)

Öffentliche Gesundheit

1.4.3. Erwartete Ergebnisse und Auswirkungen

Bitte geben Sie an, wie sich der Vorschlag/die Initiative auf die Begünstigten/Zielgruppe auswirken dürfte.

Auswirkungen auf die Sponsoren klinischer Prüfungen (sowohl Sponsoren aus der Wirtschaft als auch „nichtkommerzielle Sponsoren“): Reduzierung der Verwaltungslasten für die Einreichung von Anträgen auf Genehmigung klinischer Prüfungen und wesentlicher Änderungen.

Auswirkungen auf Patienten und Gesundheitssysteme: Rascherer Zugang zu neuen und innovativen Arzneimitteln und Behandlungen.

1.4.4. Leistungs- und Erfolgsindikatoren

Bitte geben Sie an, anhand welcher Indikatoren sich die Realisierung des Vorschlags/der Initiative verfolgen lässt.

- Anzahl der in der EU beantragten klinischen Prüfungen sowie Anzahl der Probanden;
- Anzahl der in der EU beantragten multinationalen klinischen Prüfungen sowie Anzahl der Probanden;
- Anzahl der Tage zwischen dem Abschluss des Prüfplans und Beginn der Behandlung des ersten Patienten;
- Höhe der Verwaltungskosten, die als Verwaltungslasten einzustufen sind, sowie der operationellen Kosten für in der EU durchgeführte klinische Prüfungen;
- Anzahl der außerhalb der EU durchgeführten klinischen Prüfungen, in deren Rahmen Daten gewonnen werden, auf die in Anträgen auf Genehmigung einer klinischen Prüfung oder Zulassung eines Arzneimittels Bezug genommen wird.

1.5. Begründung des Vorschlags/der Initiative

1.5.1. Kurz- oder langfristig zu deckender Bedarf

Die Richtlinie über klinische Prüfungen wird von allen Interessenträgern (von Patienten über Forscher bis hin zur Wirtschaft) dafür kritisiert, dass sie patientenorientierte Forschung und diesbezüglicher Studien in der EU wesentlich weniger attraktiv gemacht hat. Tatsächlich ist die Zahl der in der EU beantragten klinischen Prüfungen von 5 028 im Jahr 2007 auf 3 800 im Jahr 2011 gefallen. Dadurch verliert Europa an Wettbewerbsfähigkeit im Bereich der klinischen Forschung, was negative Folgen für die Entwicklung neuer und innovativer Behandlungen und Arzneimittel hat.

Für diese Tendenz und diese Kritikpunkte muss eine Lösung gefunden werden.

1.5.2. *Mehrwert durch die Intervention der EU*

Harmonisierte Bestimmungen eröffnen die Möglichkeit, sich im Antrag auf Zulassung eines Arzneimittels in der EU sowie bei einer späteren Änderung oder Erweiterung der Zulassung auf die Ergebnisse und Erkenntnisse der klinischen Prüfungen zu stützen.

Dies ist bei klinischen Prüfungen von äußerster Wichtigkeit, da praktisch alle größeren klinischen Prüfungen in mehreren Mitgliedstaaten durchgeführt werden.

Hinzu kommt, dass Arzneimittel, die für Versuche in Forschung und Entwicklung bestimmt sind, vom Gemeinschaftskodex für Humanarzneimittel nicht erfasst werden. Solche Arzneimittel wurden jedoch möglicherweise in einem anderen Mitgliedstaat hergestellt als in dem, in dem die klinische Prüfung stattfindet. Somit gibt es für diese Produkte kein sekundäres EU-Recht, das ihren freien Verkehr bei gleichzeitigem Schutz der menschlichen Gesundheit garantieren würde.

1.5.3. *Aus früheren ähnlichen Maßnahme gewonnene wesentliche Erkenntnisse*

Im Bereich der Arzneimittelregelungen gibt es seit 1975 Mechanismen, die für eine vereinfachte Zulassung eines Arzneimittels auf dem Binnenmarkt sorgen. Diese Vorgehensweise hat sich als äußerst erfolgreich erwiesen. Einige Elemente dieser Initiative bauen auf den im Bereich der Zulassung von Arzneimitteln gemachten Erfahrungen auf.

Die Richtlinie über klinische Prüfungen aus dem Jahr 2001, die keinen Kooperationsmechanismus zwischen den Mitgliedstaaten vorsieht, stellte dagegen in Teilen ein negatives Beispiel dar, dem nicht gefolgt werden sollte.

1.5.4. *Kohärenz mit anderen Finanzierungsinstrumenten sowie mögliche Synergieeffekte*

Im Rahmen der Überarbeitung der Rechtsvorschriften über Medizinprodukte erwartete Synergien: Die in dem genannten Bereich geplanten Rechtsakte schaffen die Basis für ein ähnliches „EU-Portal“ für klinische Untersuchungen (klinische Forschung mit Medizinprodukten), wie es für klinische Prüfungen geplant ist.

1.6. Dauer der Maßnahme und ihrer finanziellen Auswirkungen

Vorschlag/Initiative mit **befristeter Geltungsdauer**

– Geltungsdauer: [TT/MM]JJJJ bis [TT/MM]JJJJ

– Finanzielle Auswirkungen: JJJJ bis JJJJ

Vorschlag/Initiative mit **unbefristeter Geltungsdauer**

– Umsetzung mit einer Anlaufphase von 2014 bis 2016 (die Anlaufphase ist der Zeitraum zwischen dem Tag des Inkrafttretens der Verordnung, d. h. 20 Tage nach ihrer Veröffentlichung, und dem Tag der Anwendung der Verordnung; während dieses Zeitraums hat die Kommission sämtliche Durchführungsmaßnahmen zu ergreifen, um sicherzustellen, dass die Verordnung ab Geltungsbeginn angewendet werden kann),

– Vollbetrieb wird angeschlossen.

1.7. Vorgeschlagene Methoden der Mittelverwaltung³¹

Direkte zentrale Verwaltung durch die Kommission

Indirekte zentrale Verwaltung durch Übertragung von Haushaltsvollzugsaufgaben an:

– Exekutivagenturen

– von den Europäischen Gemeinschaften geschaffene Einrichtungen³²

– nationale öffentliche Einrichtungen bzw. privatrechtliche Einrichtungen, die im öffentlichen Auftrag tätig werden

– Personen, die mit der Durchführung bestimmter Maßnahmen im Rahmen des Titels V des Vertrags über die Europäische Union betraut und in dem maßgeblichen Basisrechtsakt nach Artikel 49 der Haushaltsordnung bezeichnet sind

Mit den Mitgliedstaaten **geteilte Verwaltung**

Dezentrale Verwaltung mit Drittstaaten

Gemeinsame Verwaltung mit internationalen Organisationen (*bitte auflisten*)

Falls mehrere Methoden der Mittelverwaltung zum Einsatz kommen, ist dies unter „Bemerkungen“ näher zu erläutern.

Bemerkungen

³¹ Erläuterungen zu den Methoden der Mittelverwaltung und Verweise auf die Haushaltsordnung enthält die Website BudgWeb: http://www.cc.cec/budg/man/budgmanag/budgmanag_en.html

³² Einrichtungen im Sinne von Artikel 185 der Haushaltsordnung.

2. VERWALTUNGSMASSNAHMEN

2.1. Monitoring und Berichterstattung

Bitte geben Sie an, wie oft und unter welchen Bedingungen diese Tätigkeiten erfolgen.

Die Kommission hat Mechanismen eingerichtet, durch die sie in Kooperation mit den Mitgliedstaaten die Umsetzung des EU-*Acquis* im Bereich der Rechtsvorschriften über pharmazeutische und klinische Prüfungen überwacht. Insbesondere der „Pharmazeutische Ausschuss“ wird ein Forum für die Überwachung und Bewertung der Anwendung der neuen Verordnung bieten.

2.2. Verwaltungs- und Kontrollsystem

2.2.1. Ermittelte Risiken

Das EU-Portal wird zu kompliziert und entspricht nicht den Bedürfnissen der Nutzer (Mitgliedstaaten und Sponsoren). Es würde somit nicht die beabsichtigte vereinfachende Wirkung erzielen.

2.2.2. Vorgesehene Kontrollen

Enge und regelmäßige Kontakte mit den Entwicklern des EU-Portals.

Wiederholte Sitzungen mit Interessenträgern und Mitgliedstaaten, um sicherzustellen, dass das EU-Portal den Bedürfnissen der Nutzer gerecht wird.

2.3. Prävention von Betrug und Unregelmäßigkeiten

Bitte geben Sie an, welche Präventions- und Schutzmaßnahmen vorhanden oder vorgesehen sind.

Neben der Anwendung aller vorgeschriebenen Kontrollmechanismen wird die GD SANCO – ausgehend von der neuen, am 24. Juni 2011 angenommenen Betrugsbekämpfungsstrategie der Kommission („Commission’s Anti-Fraud-Strategy“, CAFS) – eine eigene Strategie ausarbeiten, damit u. a. ihre Kontrollen voll und ganz mit der CAFS in Einklang stehen und damit ihr Vorgehen im Zusammenhang mit Betrugsrisiken darauf ausgerichtet ist, Risikobereiche und geeignete Reaktionsformen zu ermitteln. Bei Bedarf werden Netzwerkgruppen und geeignete IT-Tools für die Analyse von Betrugsfällen in Verbindung mit der Finanzierung der Durchführungstätigkeiten zur Verordnung über klinische Prüfungen geschaffen. Es wird vor allem eine Reihe von Einzelmaßnahmen geben; beispielsweise

- Beschlüsse, Vereinbarungen und Verträge als Ergebnis der Finanzierung der Durchführungstätigkeiten zur Verordnung über klinische Prüfungen, durch die die Kommission, einschließlich OLAF, und der Rechnungshof ausdrücklich ermächtigt werden, Audits, Vor-Ort-Kontrollen und Inspektionen durchzuführen;

- werden in der Bewertungsphase einer Aufforderung zur Einreichung von Vorschlägen bzw. einer Ausschreibung die Antragsteller und die Bieter anhand der veröffentlichten Ausschlusskriterien auf der Grundlage von Erklärungen und des Frühwarnsystems geprüft;

- werden die Vorschriften für die Erstattungsfähigkeit der Kosten im Einklang mit der Haushaltsordnung vereinfacht;
- absolvieren alle an der Vertragsverwaltung beteiligten Mitarbeiter sowie Prüfer und Inspektoren, die die Erklärungen der Empfänger vor Ort kontrollieren, regelmäßige Fortbildungen zum Thema Betrug und Unregelmäßigkeiten.

3. GESCHÄTZTE FINANZIELLE AUSWIRKUNGEN DES VORSCHLAGS/DER INITIATIVE

3.1. Betroffene Rubrik(en) des mehrjährigen Finanzrahmens und Ausgabenlinie(n)

- Bestehende Haushaltslinien

In der Reihenfolge der Rubriken des mehrjährigen Finanzrahmens und der Haushaltslinien.

Rubrik des mehrjährigen Finanzrahmens	Haushaltslinie	Art der Ausgaben	Finanzierungsbeiträge			
	Nummer [Bezeichnung: Programm im Bereich der öffentlichen Gesundheit]	GM/NGM ³³	von EFTA-Ländern ³⁴	von Bewerberländern ³⁵	von Drittländern	nach Artikel 18 Absatz 1 Buchstabe aa der Haushaltsordnung
3B	17.03.XX	GM/ NGM	JA/ NEIN	JA/ NEIN	JA/ NEIN	JA/NEIN

- Neu zu schaffende Haushaltslinien

In der Reihenfolge der Rubriken des mehrjährigen Finanzrahmens und der Haushaltslinien.

Rubrik des mehrjährigen Finanzrahmens	Haushaltslinie	Art der Ausgaben	Finanzierungsbeiträge			
	Nummer [Rubrik.....]	GM/NGM	von EFTA-Ländern	von Bewerberländern	von Drittländern	nach Artikel 18 Absatz 1 Buchstabe aa der Haushaltsordnung
[...]	[XX.YY.YY.YY] [...]	[...]	JA/ NEIN	JA/ NEIN	JA/ NEIN	JA/NEIN

³³ GM=Getrennte Mittel / NGM=Nicht getrennte Mittel.

³⁴ EFTA: Europäische Freihandelszone.

³⁵ Kandidatenländer und gegebenenfalls potenzielle Beitrittskandidaten des Westbalkans.

3.2. Geschätzte Auswirkungen auf die Ausgaben

3.2.1. Übersicht

EUR

Rubrik des mehrjährigen Finanzrahmens:	Nummer 3B	Programm im Bereich der öffentlichen Gesundheit						
--	-----------	---	--	--	--	--	--	--

GD: SANCO		Jahr 2014 ³⁶	Jahr 2015	Jahr 2016	Jahr 2017	Jahr 2018	Jahr 2019	Jahr 2020 und Folgejahre	INSGESAMT
• Operative Mittel									
Nummer der Haushaltslinie: 17.03.XX	Verpflichtungen	895 000	1 082 000	238 000	193 000	180 000	184 000	187 000	2 959 000
	Zahlungen	447 000	998 000	671 000	232 000	175 000	184 000	187 000 + 65 000	2 959 000
Nummer der Haushaltslinie	Verpflichtungen	(1a)							
	Zahlungen	(2a)							
Aus der Dotation bestimmter finanzierte Verwaltungsausgaben ³⁷	operativer Programme								
Nummer der Haushaltslinie: 17.01.04.02	(3)	57 000	58 000	119 000	121 000	124 000	126 000	129 000	734 000
Mittel INSGESAMT	Verpflichtungen = 1+1a	952 000	1 140 000	357 000	314 000	304 000	310 000	316 000	3 693 000

³⁶

Alle Beträge entsprechen den jeweiligen Preisen.

³⁷

Ausgaben für technische und administrative Unterstützung und Ausgaben zur Unterstützung der Umsetzung von Programmen bzw. Maßnahmen der EU (vormalige BA-Linien), indirekte Forschung, direkte Forschung.

GD: SANCO			Jahr 2014 ^{3,6}	Jahr 2015	Jahr 2016	Jahr 2017	Jahr 2018	Jahr 2019	Jahr 2020 und Folgejahre	INSGESAMT
für GD SANCO		+3								
	Zahlungen	=-2+2a +3	504 000	1 056 000	790 000	353 000	299 000	310 000	316 000 + 65 000	3 693 000

• operative Mittel INSGESAMT	Verpflichtungen	(4)	895 000	1 082 000	238 000	193 000	180 000	184 000	187 000	2 959 000
	Zahlungen	(5)	447 000	998 000	671 000	232 000	175 000	184 000	187 000 + 65 000	2 959 000
• Aus der Dotation bestimmter operativer finanzierte Verwaltungsausgaben INSGESAMT	Programme	(6)	57 000	58 000	119 000	121 000	124 000	126 000	129 000	734 000
	INSGESAMT		952 000	1 140 000	357 000	314 000	304 000	310 000	316 000	3 693 000
unter RUBRIK SANCO des mehrjährigen Finanzrahmens	Verpflichtungen		504 000	1 056 000	790 000	353 000	299 000	310 000	316 000 + 65 000	3 693 000
	Zahlungen		0	0	0	0	0	0	0	0

Wenn der Vorschlag/die Initiative mehrere Rubriken betrifft:

• operative Mittel INSGESAMT	Verpflichtungen	(4)								
	Zahlungen	(5)								
• Aus der Dotation bestimmter operativer finanzierte Verwaltungsausgaben INSGESAMT	Programme	(6)								
	INSGESAMT									
Mittel INSGESAMT unter RUBRIKEN 1 bis 4 des mehrjährigen Finanzrahmens (Referenzbetrag)	Verpflichtungen	=4+6								
	Zahlungen	=5+6								

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Folgejahre	
Mittel INSGESAMT unter RUBRIKEN 1 bis 5 des mehrjährigen Finanzrahmens	952 000	1 140 000	444 000	402 000	394 000	402 000	410 000	4 144 000
	504 000	1 056 000	877 000	441 000	389 000	402 000	410 000 + 65 000	4 144 000
Verpflichtungen								
Zahlungen								

Sicherheitsberichten im Rahmen klinischer Prüfungen zu gewährlsten

Ergebnis IT-Aktualisierung 1 300 000 1 300 000 2 600 000

Zwischensumme für Einzelziel Nr. 2		1	300 000	1	300 000													2	600 000
Ergebnis	Sitzungen																		
Ergebnis	Systemuntersuchungen																		
GESAMTKOSTEN		2	895 000	2	1 082 000	1	238 000	1	193 000	1	180 000	1	184 000	1	187 000	9			2 959 000

3.2.3. Geschätzte Auswirkungen auf die Verwaltungsmittel

3.2.3.1. Übersicht

- Für den Vorschlag/die Initiative werden keine Verwaltungsmittel benötigt
- Für den Vorschlag/die Initiative werden die folgenden Verwaltungsmittel benötigt:

	Jahr 2014	Jahr 2015	Jahr 2016	Jahr 2017	Jahr 2018	Jahr 2019	Jahr 2020 und Folgejahre	INSGE- SAMT
--	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------------------------	----------------

RUBRIK 5 des mehrjährigen Finanzrahmens								
Personalausgaben ⁴²	222 000	222 000	857 000	857 000	857 000	857 000	857 000	4 730 000 ⁴³
Sonstige Verwaltungs- ausgaben			87 000	88 000	90 000	92 000	94 000	451 000
Zwischensumme RUBRIK 5 des mehrjährigen Finanzrahmens⁴⁴			87 000	88 000	90 000	92 000	94 000	451 000

Außerhalb der RUBRIK 5⁴⁵ des mehrjährigen Finanzrahmens								
Personalausgaben								
Sonstige Verwaltungs-	57 000	58 000	119 000	121 000	124 000	126 000	129 000	734 000

⁴² In Übereinstimmung mit der Folgenabschätzung werden die erforderlichen zusätzlichen Personalstellen (1,75 VZÄ + 5 VZÄ) durch eine Umverteilung innerhalb der GD SANCO geschaffen.

⁴³ In Übereinstimmung mit der Folgenabschätzung werden die erforderlichen zusätzlichen Personalstellen (1,75 VZÄ + 5 VZÄ) durch eine Umverteilung innerhalb der GD SANCO geschaffen. Folglich sind die Ausgaben für Personal in der Zeile „Zwischensumme Rubrik 5“ nicht angegeben.

⁴⁴ In Übereinstimmung mit der Folgenabschätzung werden die erforderlichen zusätzlichen Personalstellen (1,75 VZÄ + 5 VZÄ) durch eine Umverteilung innerhalb der GD SANCO geschaffen. Folglich sind die Ausgaben für Personal in der Zeile „Zwischensumme Rubrik 5“ nicht angegeben.

⁴⁵ Ausgaben für technische und administrative Unterstützung und Ausgaben zur Unterstützung der Umsetzung von Programmen bzw. Maßnahmen der EU (vormalige BA-Linien), indirekte Forschung, direkte Forschung.

ausgaben								
Zwischensumme der Mittel außerhalb RUBRIK 5 des mehrjährigen Finanzrahmens	57 000	58 000	119 000	121 000	124 000	126 000	129 000	734 000

INSGESAMT⁴⁶	57 000	58 000	206 000	209 000	214 000	218 000	223 000	1 185 000
-------------------------------	---------------	---------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	------------------

⁴⁶

In Übereinstimmung mit der Folgenabschätzung werden die erforderlichen zusätzlichen Personalstellen (1,75 VZÄ + 5 VZÄ) durch eine Umverteilung innerhalb der GD SANCO geschaffen. Folglich sind die Ausgaben für Personal in der Zeile für Verwaltungsausgaben „INSGESAMT“ nicht angegeben.

3.2.3.2. Geschätzter Personalbedarf

– Für den Vorschlag/die Initiative wird kein Personal benötigt⁴⁷

– Für den Vorschlag/die Initiative wird das folgende Personal benötigt:

–		Jahr 2014	Jahr 2015	Jahr 2016	Jahr 2017	Jahr 2018	Jahr 2019	Jahr 2020 und Folgejahre	INSGESAMT
17 01 01 01 (am Sitz und in den Vertretungen der Kommission)		1,75 VZÄ	1,75 VZÄ	6,75 VZÄ	6,75 VZÄ				
XX 01 01 02 (in den Delegationen) ⁴⁸									
XX 01 05 01 (indirekte Forschung)									
10 01 05 01 (direkte Forschung)									
XX 01 02 01 (AC, INT, ANS der Globaldotation)									
XX 01 02 02 (AC, AL, JED, INT und ANS in den Delegationen)									
XX 01 04 yy ⁴⁹	- am Sitz ⁵⁰								
	- in den Delegationen								
XX 01 05 02 (AC, INT, ANS der indirekten Forschung)									
10 01 05 02 (AC, INT, ANS der direkten Forschung)									
Sonstige Haushaltslinien (bitte angeben)									
INSGESAMT									

XX steht für den jeweiligen Haushaltstitel bzw. Politikbereich.

Der Personalbedarf wird durch der Verwaltung der Maßnahme zugeordnetes Personal der GD oder GD-interne Personalumsetzung gedeckt. Hinzu kommen etwaige zusätzliche Mittel für Personal, die der für die Verwaltung der Maßnahme zuständigen GD nach Maßgabe der verfügbaren Mittel im Rahmen der jährlichen Mittelzuweisung zugeteilt werden.

Beschreibung der auszuführenden Aufgaben:

Beamte und Zeitbedienstete	Allgemeine Aufgaben in Verbindung mit dem Genehmigungsverfahren für klinische Prüfungen. Vorbereitung, Leitung und Weiterverfolgung der einschlägigen Expertengruppe. „Systemüberprüfungen“ in Drittländern.
----------------------------	--

⁴⁷ In Übereinstimmung mit der Folgenabschätzung werden die erforderlichen zusätzlichen Personalstellen (1,75 VZÄ + 5 VZÄ) durch eine Umverteilung innerhalb der GD SANCO geschaffen.

⁴⁸ In Übereinstimmung mit der Folgenabschätzung werden die erforderlichen zusätzlichen Personalstellen (1,75 VZÄ + 5 VZÄ) durch eine Umverteilung innerhalb der GD SANCO geschaffen.

⁴⁹ Teilobergrenze für aus den operativen Mitteln finanziertes externes Personal (vormalige BA-Linien).

⁵⁰ Insbesondere für Strukturfonds, Europäischer Landwirtschaftsfonds für die Entwicklung des ländlichen Raums (ELER) und Europäischer Fischereifonds (EFF).

Externes Personal	
-------------------	--

3.2.4. Vereinbarkeit mit dem mehrjährigen Finanzrahmen

- Der Vorschlag/die Initiative ist mit dem mehrjährigen Finanzrahmen 2014-2020 vereinbar.
- Der Vorschlag/die Initiative erfordert eine Anpassung der betreffenden Rubrik des mehrjährigen Finanzrahmens.

Bitte erläutern Sie die erforderliche Anpassung unter Angabe der einschlägigen Haushaltslinien und der entsprechenden Beträge.

- Der Vorschlag/die Initiative erfordert eine Inanspruchnahme des Flexibilitätsinstruments oder eine Änderung des mehrjährigen Finanzrahmens⁵¹

Bitte erläutern Sie den Bedarf unter Angabe der einschlägigen Rubriken und Haushaltslinien sowie der entsprechenden Beträge.

3.2.5. Finanzierungsbeteiligung Dritter

- Der Vorschlag/die Initiative sieht keine Kofinanzierung durch Dritte vor.
- Der Vorschlag/die Initiative sieht folgende Kofinanzierung vor:

Mittel in Mio. EUR (3 Dezimalstellen)

	Jahr N	Jahr N+1	Jahr N+2	Jahr N+3	Bei längerer Dauer (Ziff. 1.6.) bitte weitere Spalten einfügen.			Insgesamt
Geldgeber/ kofinanzierende Organisation								
Kofinanzierung INSGESAMT								

⁵¹ Siehe Nummer 19 und 24 der Interinstitutionellen Vereinbarung.

3.3. Geschätzte Auswirkungen auf die Einnahmen

- X Der Vorschlag/die Initiative wirkt sich nicht auf die Einnahmen aus.