Dieser Text dient lediglich zu Informationszwecken und hat keine Rechtswirkung. Die EU-Organe übernehmen keine Haftung für seinen Inhalt. Verbindliche Fassungen der betreffenden Rechtsakte einschließlich ihrer Präambeln sind nur die im Amtsblatt der Europäischen Union veröffentlichten und auf EUR-Lex verfügbaren Texte. Diese amtlichen Texte sind über die Links in diesem Dokument unmittelbar zugänglich

►B VERORDNUNG (EU) Nr. 536/2014 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES

vom 16. April 2014

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

(Text von Bedeutung für den EWR)

(ABl. L 158 vom 27.5.2014, S. 1)

Geändert durch:

		Amtsblatt		
		Nr.	Seite	Datum
►M1	Verordnung (EU) 2022/641 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. April 2022	L 118	1	20.4.2022

Berichtigt durch:

►C1 Berichtigung, ABl. L 311 vom 17.11.2016, S. 25 (536/2014)

▼B

VERORDNUNG (EU) Nr. 536/2014 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES

vom 16. April 2014

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

(Text von Bedeutung für den EWR)

KAPITEL I

ALLGEMEINE BESTIMMUNGEN

Artikel 1

Geltungsbereich

Diese Verordnung gilt für alle in der Union durchgeführten klinischen Prüfungen.

Sie gilt nicht für nichtinterventionelle Studien.

Artikel 2

Begriffsbestimmungen

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

(2) Ferner bezeichnet im Sinne der vorliegenden Verordnung 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 zu erforschen oder zu bestätigen,

   b) jegliche 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, die Sicherheit und/oder Wirksamkeit dieser Arzneimittel festzustellen;

2. „klinische Prüfung“ eine klinische Studie, die mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllt:

   a) Der Prüfungsteilnehmer wird vorab einer bestimmten Behandlungsstrategie zugewiesen, die nicht der normalen klinischen Praxis des betroffenen Mitgliedstaats entspricht;

▼B

b) die Entscheidung, die Prüfpräparate zu verschreiben, wird zusammen mit der Entscheidung getroffen, den Prüfungsteilnehmer in die klinische Studie aufzunehmen, oder

c) an den Prüfungsteilnehmern werden diagnostische oder Überwachungsverfahren angewendet, die über die normale klinische Praxis hinausgehen;

3. „minimalinterventionelle klinische Prüfung“ eine klinische Prüfung, die alle folgende Bedingungen erfüllt:

a) Die Prüfpräparate — außer Placebos — sind zugelassen;

b) dem Prüfplan der klinischen Prüfung zufolge

i) werden die Prüfpräparate gemäß den Bedingungen der Zulassung verwendet oder

ii) stellt die Verwendung der Prüfpräparate in einem der betroffenen Mitgliedstaaten eine evidenzbasierte Verwendung dar, die durch veröffentlichte wissenschaftliche Erkenntnisse über Sicherheit und Wirksamkeit dieser Prüfpräparate untermauert ist, und

c) die zusätzlichen diagnostischen oder Überwachungsverfahren stellen im Vergleich zur normalen klinischen Praxis in dem betroffenen Mitgliedstaat nur ein minimales zusätzliches Risiko bzw. eine minimale zusätzliche Belastung für die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer 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, auch als Placebo, verwendet wird;

6. „normale klinische Praxis“ das Behandlungsregime, dem üblicherweise zur Behandlung, Verhütung oder Diagnose einer Krankheit oder Gesundheitsstörung gefolgt wird;

7. „Prüfpräparat für neuartige Therapien“ ein Prüfpräparat, das ein Arzneimittel für neuartige Therapien im Sinne des Artikels 2 Nummer 1 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 des Europäischen Parlaments und des Rates [1] ist;

8. „Hilfspräparat“ ein für die Bedürfnisse einer klinischen Prüfung entsprechend der Beschreibung im Prüfplan 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, ungeachtet etwaiger Änderungen der Etikettierung;

[1] Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 13. November 2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 (ABl. L 324 vom 10.12.2007, S. 121).

▼B

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, ungeachtet etwaiger Änderungen der Etikettierung;

11. „Ethik-Kommission“ ein in einem Mitgliedstaat eingerichtetes unabhängiges Gremium, das gemäß dem Recht dieses Mitgliedstaats eingesetzt wurde und dem die Befugnis übertragen wurde, Stellungnahmen für die Zwecke dieser Verordnung unter Berücksichtigung der Standpunkte von Laien, insbesondere Patienten oder Patientenorganisationen, abzugeben;

12. „betroffener Mitgliedstaat“ den Mitgliedstaat, in dem ein Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung oder einer wesentlichen Änderung derselben jeweils gemäß den Kapiteln II oder III dieser Verordnung übermittelt wurde;

13. „wesentliche Änderung“ jede Änderung irgendeines Aspekts der klinischen Prüfung, die nach Mitteilung einer in den Artikeln 8, 14, 19, 20 oder 23 genannten Entscheidung vorgenommen wird und die vermutlich wesentliche Auswirkungen auf die Sicherheit oder die Rechte der Prüfungsteilnehmer oder auf die Zuverlässigkeit und Belastbarkeit der im Rahmen der klinischen Prüfung gewonnenen Daten nach sich ziehen wird;

14. „Sponsor“ eine Person, ein Unternehmen, eine Einrichtung oder eine Organisation, die bzw. das die Verantwortung für die Einleitung, das Management und die Aufstellung der Finanzierung einer klinischen Prüfung übernimmt;

15. „Prüfer“ eine für die Durchführung einer klinischen Prüfung an einer Prüfstelle verantwortliche Person;

16. „Hauptprüfer“ einen Prüfer, bei dem es sich um den verantwortlichen Leiter eines Prüferteams handelt, das die klinische Prüfung an einer Prüfstelle durchführt;

17. „Prüfungsteilnehmer“ eine Person, die entweder als Empfänger des Prüfpräparats oder als Mitglied einer Kontrollgruppe an einer klinischen Prüfung teilnimmt;

18. „Minderjähriger“ eine Person, die gemäß dem Recht des betroffenen Mitgliedstaats noch nicht alt genug ist, um eine Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen;

19. „nicht einwilligungsfähige Person“ eine Person, die aus anderen als aus Altersgründen gemäß dem Recht des betroffenen Mitgliedstaats nicht in der Lage ist, eine Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen;

20. „gesetzlicher Vertreter“ eine natürliche oder juristische Person, eine Behörde oder eine Stelle, die gemäß dem Recht des betroffenen Mitgliedstaats berechtigt ist, im Namen einer nicht einwilligungsfähigen Person oder eines Minderjährigen die Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen;

21. „Einwilligung nach Aufklärung“ eine aus freien Stücken erfolgende, freiwillige Erklärung der Bereitschaft, an einer bestimmten klinischen Prüfung teilzunehmen, durch einen Prüfungsteilnehmer, nachdem dieser über alle Aspekte der klinischen Prüfung, die für

▼B

die Entscheidungsfindung bezüglich der Teilnahme relevant sind, aufgeklärt wurde, oder im Falle von Minderjährigen und nicht einwilligungsfähigen Personen eine Genehmigung oder Zustimmung ihres gesetzlichen Vertreters, sie in die klinische Prüfung aufzunehmen;

22. „Prüfplan“ ein Dokument, in dem Zielsetzung, Aufbau, Methodik, statistische Überlegungen und Organisation einer klinischen Prüfung beschrieben sind. Der Begriff „Prüfplan“ umfasst auch nachfolgende Änderungen des Prüfplans und Prüfplanänderungen;

23. „Prüferinformation“ eine Zusammenstellung der für die Untersuchung des Prüfpräparats/der Prüfpräparate am Menschen relevanten klinischen und nichtklinischen Daten über die betreffenden Präparate;

24. „Herstellung“ die vollständige oder teilweise Herstellung sowie die verschiedenen bei Abfüllung, Abpacken und Etikettierung (einschließlich Verblindung) eingesetzten Verfahren;

25. „Beginn einer klinischen Prüfung“ die erste Handlung zur Rekrutierung eines potenziellen Prüfungsteilnehmers für eine spezifische klinische Prüfung, sofern dies im Prüfplan nicht anders festgelegt ist;

26. „Ende einer klinischen Prüfung“ den letzten Besuch des letzten Prüfungsteilnehmers oder einen späteren Zeitpunkt, wenn ein solcher im Prüfplan festgelegt ist;

27. „Abbruch einer klinischen Prüfung“ das vorzeitige Ende einer klinischen Prüfung aus beliebigen Gründen bevor die im Prüfbericht festgelegten Bedingungen erfüllt sind;

28. „vorübergehende Unterbrechung einer klinischen Prüfung“ eine nicht im Prüfplan vorgesehene Unterbrechung der Durchführung einer klinischen Prüfung durch den Sponsor, der die Prüfung jedoch wiederaufzunehmen beabsichtigt;

29. „Suspendierung einer klinischen Prüfung“ die Unterbrechung der Durchführung einer klinischen Prüfung durch einen Mitgliedstaat;

30. „gute klinische Praxis“ einen Katalog detaillierter 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 Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Prüfungsteilnehmer geschützt werden und die im Rahmen der klinischen Prüfung gewonnenen Daten zuverlässig und belastbar sind;

31. „Inspektion“ eine von einer zuständigen Behörde durchgeführte amtliche 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;

32. „unerwünschtes Ereignis“ jedes nachteilige medizinische Vorkommnis, das einem Prüfungsteilnehmer widerfährt, dem ein Arzneimittel verabreicht wird, und das nicht unbedingt in kausalem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht;

▼B

33. „schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis“ jedes nachteilige medizinische Vorkommnis, das unabhängig von der Dosis eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht, zu einer bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung oder Invalidität führt, zu einer kongenitalen Anomalie oder einem Geburtsfehler führt, lebensbedrohlich ist oder zum Tod führt;

34. „unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung“ eine schwerwiegende Nebenwirkung, deren Art, Schweregrad oder Ergebnis nicht den Referenzinformationen zur Sicherheit entspricht;

35. „Studienabschlussbericht“ einen Bericht über die klinische Prüfung in einem leicht durchsuchbaren Format, der gemäß Anhang I Teil I Modul 5 der Richtlinie 2001/83/EG erarbeitet wurde und mit einem Antrag auf Zulassung vorgelegt wird.

(3) 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

a) die Rechte, die Sicherheit, die Würde und das Wohl der Prüfungsteilnehmer geschützt sind und Vorrang vor allen sonstigen Interessen haben und

b) sie dafür konzipiert ist, zuverlässige und belastbare Daten zu liefern.

KAPITEL II

VERFAHREN ZUR GENEHMIGUNG EINER KLINISCHEN PRÜFUNG

Artikel 4

Vorherige Genehmigung

Eine klinische Prüfung wird einer wissenschaftlichen und ethischen Überprüfung unterzogen und gemäß dieser Verordnung genehmigt.

Die ethische Überprüfung erfolgt durch eine Ethik-Kommission gemäß dem Recht des betroffenen Mitgliedstaat. Die Überprüfung durch die Ethik-Kommission kann Aspekte umfassen, die gemäß der Regelung in Artikel 6 in Teil I des Bewertungsberichts zur Genehmigung einer klinischen Prüfung bzw. gemäß der Regelung in Artikel 7 in Teil II dieses Bewertungsberichts behandelt werden, je nachdem, was für den einzelnen betroffenen Mitgliedstaat angemessen ist.

Die Mitgliedstaaten sorgen dafür, dass die Fristen und Verfahren für die Überprüfung durch die Ethik-Kommissionen mit den Fristen und Verfahren vereinbar sind, die in dieser Verordnung für die Bewertung des Antrags auf Genehmigung einer klinischen Prüfung festgelegt sind.

▼B

Artikel 5

Einreichung eines Antrags

(1) Um eine Genehmigung zu erhalten, übermittelt der Sponsor den betroffenen Mitgliedstaaten seiner Wahl über das in Artikel 80 genannte Portal (im Folgenden „EU-Portal“) ein Antragsdossier.

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

Ist ein anderer betroffener Mitgliedstaat als der zum berichterstattenden Mitgliedstaat vorgeschlagene Mitgliedstaat bereit, als berichterstattender Mitgliedstaat tätig zu werden, oder wünscht der vorgeschlagene Mitgliedstaat, diese Aufgabe nicht zu übernehmen, so wird dies über das EU-Portal allen betroffenen Mitgliedstaaten spätestens drei Tage nach Übermittlung des Antragsdossiers mitgeteilt.

Ist nur ein betroffener Mitgliedstaat bereit, als berichterstattender Mitgliedstaat tätig zu werden, oder ist an der klinischen Prüfung nur ein Mitgliedstaat beteiligt, so ist dieser Mitgliedstaat der berichterstattende Mitgliedstaat.

Gibt es keinen betroffenen Mitgliedstaat, der bereit ist, als berichterstattender Mitgliedstaat tätig zu werden, oder gibt es mehr als einen betroffenen Mitgliedstaat, der bereit ist, als berichterstattender Mitgliedstaat tätig zu werden, wird der berichterstattende Mitgliedstaat durch eine Einigung zwischen den betroffenen Mitgliedstaaten unter Berücksichtigung der in Artikel 85 Absatz 2 Buchstabe c genannten Empfehlungen ausgewählt.

Gibt es keine Einigung zwischen den betroffenen Mitgliedstaaten, übernimmt der ursprünglich vorgeschlagene Mitgliedstaat diese Aufgabe.

Der berichterstattende Mitgliedstaat teilt dem Sponsor und den anderen betroffenen Mitgliedstaaten über das EU-Portal innerhalb von sechs Tagen nach Einreichung des Antragsdossiers mit, dass er der berichterstattende Mitgliedstaat ist.

(2) Bei einem Antrag für eine minimalinterventionelle klinische Prüfung, bei der das Prüfpräparat nicht gemäß den Bedingungen der geltenden Zulassung verwendet wird, die Anwendung dieses Präparats aber evidenzbasiert und durch veröffentlichte wissenschaftliche Erkenntnisse über Sicherheit und Wirksamkeit dieses Präparats untermauert ist, schlägt der Sponsor einen der betroffenen Mitgliedstaaten, in denen die Anwendung evidenzbasiert ist, als berichterstattenden Mitgliedstaat vor.

(3) Innerhalb von zehn Tagen nach Einreichung des Antragsdossiers validiert der berichterstattende Mitgliedstaat den Antrag unter Berücksichtigung der von den anderen betroffenen Mitgliedstaaten vorgebrachten Anmerkungen und teilt dem Sponsor über das EU-Portal Folgendes mit:

a) ob die beantragte klinische Prüfung in den Geltungsbereich dieser Verordnung fällt;

b) ob das Antragsdossier vollständig gemäß Anhang I ist.

Die betroffenen Mitgliedstaaten können dem berichterstattenden Mitgliedstaat innerhalb von sieben Tagen nach Einreichung des Antragsdossiers Anmerkungen mitteilen, die für die Validierung des Antrags von Belang sind.

▼B

(4) Teilt der berichterstattende Mitgliedstaat dem Sponsor nicht innerhalb der in Absatz 3 Unterabsatz 1 genannten Frist die Informationen mit, so gilt die beantragte klinische Prüfung als in den Geltungsbereich dieser Verordnung fallend und das Antragsdossier als vollständig.

(5) Stellt der berichterstattende Mitgliedstaat unter Berücksichtigung der von den anderen betroffenen Mitgliedstaaten vorgebrachten Anmerkungen fest, dass das Antragsdossier unvollständig ist oder die beantragte klinische Prüfung nicht in den Geltungsbereich dieser Verordnung fällt, teilt er dies dem Sponsor über das EU-Portal mit und setzt ihm eine Frist von höchstens zehn Tagen zur Stellungnahme zum Antrag oder zur Ergänzung des Antragsdossiers über das EU-Portal.

Innerhalb von fünf Tagen nach Eingang der Stellungnahme oder des ergänzten Antragsdossiers teilt der berichterstattende Mitgliedstaat dem Sponsor mit, ob der Antrag den Anforderungen gemäß Absatz 3 Unterabsatz 1 Buchstaben a und b entspricht oder nicht.

Erfolgt durch den berichterstattenden Mitgliedstaat nicht innerhalb der in Unterabsatz 2 genannten Frist eine Mitteilung an den Sponsor, gilt die beantragte klinische Prüfung als in den Geltungsbereich dieser Verordnung fallend und das Antragsdossier als vollständig.

Gibt der Sponsor innerhalb der in Unterabsatz 1 genannten Frist keine Stellungnahme ab oder vervollständigt er nicht das Antragsdossier innerhalb dieser Frist, gilt der Antrag in allen betroffenen Mitgliedstaaten als hinfällig.

(6) Für die Zwecke dieses Kapitels gilt der Tag, an dem der Sponsor gemäß Absatz 3 oder Absatz 5 benachrichtigt wurde, als Tag der Validierung des Antrags. Wird der Sponsor nicht benachrichtigt, gilt der letzte Tag der jeweils in Absatz 3 bzw. 5 genannten Fristen als Tag der Validierung des Antrags.

Artikel 6

Bewertungsbericht — in Teil I zu behandelnde Aspekte

(1) Der berichterstattende Mitgliedstaat bewertet den Antrag nach folgenden Aspekten:

a) ob es sich tatsächlich um eine minimalinterventionelle klinische Prüfung handelt, falls der Sponsor dies geltend gemacht hat;

b) Übereinstimmung mit Kapitel V in Bezug auf

i) den erwarteten therapeutischen Nutzen und den Nutzen für die öffentliche Gesundheit unter Berücksichtigung aller folgenden Aspekte:

— die Eigenschaften der Prüfpräparate und des Wissens darüber;

— die Relevanz der klinischen Prüfung, einschließlich der Frage, ob die Gruppen der an der klinischen Prüfung teilnehmenden Prüfungsteilnehmer die zu behandelnden Bevölkerungsgruppen abbilden, oder, wenn dies nicht der |Fall ist, die Erklärung und Begründung gemäß Nummer 17 Buchstabe y des Anhangs I der vorliegenden Verordnung; der aktuelle Stand der Wissenschaft; die Frage, ob die klinische Prüfung von den

▼B

für die Bewertung und Zulassung von Arzneimitteln zuständigen Regulierungsbehörden empfohlen oder angeordnet wurde, sowie gegebenenfalls eine Stellungnahme des Pädiatrieausschusses zu einem pädiatrischen Prüfkonzept gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates ([1]);

— die Zuverlässigkeit und Belastbarkeit der im Rahmen der klinischen Prüfung gewonnenen Daten unter Einbeziehung des statistischen Ansatzes, des Aufbaus der klinischen Prüfung und der Methodik (einschließlich Probenumfang, Randomisierung, Komparatoren und Endpunkte);

ii) die Risiken und Nachteile für den Prüfungsteilnehmer 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 der klinische Zustand, für dessen Behandlung das Prüfpräparat getestet wird, für die Gesundheit des Prüfungsteilnehmer darstellt;

c) Erfüllung der Anforderungen an Herstellung und Einfuhr von Prüfpräparaten und Hilfspräparaten gemäß Kapitel IX;

d) Erfüllung der Etikettierungsvorschriften gemäß Kapitel X;

e) Vollständigkeit und Angemessenheit der Prüferinformation.

(2) Der berichterstattende Mitgliedstaat erstellt einen Bewertungsbericht. Die in Absatz 1 genannten Aspekte werden in Teil I des Bewertungsberichts behandelt.

(3) Der Bewertungsbericht enthält eine der folgenden Schlussfolgerungen zu den in Teil I des Bewertungsberichts behandelten Aspekten:

a) die Durchführung der klinischen Prüfung ist nach Maßgabe der Anforderungen dieser Verordnung vertretbar;

b) die Durchführung der klinischen Prüfung ist nach Maßgabe der Anforderungen dieser Verordnung vertretbar; sie ist jedoch besonderen Auflagen unterworfen, die in der Schlussfolgerung genau aufgeführt sind, oder

([1]) Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12 Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 (ABl. L 378 vom 27.11.2006, S. 1).

▼B

c) die Durchführung der klinischen Prüfung ist nach Maßgabe der Anforderungen dieser Verordnung nicht vertretbar.

(4) Der berichterstattende Mitgliedstaat übermittelt den endgültigen Teil I des Bewertungsberichts, einschließlich der Schlussfolgerung, innerhalb von 45 Tagen ab dem Tag der Validierung über das EU-Portal dem Sponsor und den übrigen betroffenen Mitgliedstaaten.

(5) Für klinische Prüfungen, an denen mehr als ein Mitgliedstaat beteiligt ist, umfasst das Bewertungsverfahren drei Phasen:

a) eine Phase der Erstbewertung durch den berichterstattenden Mitgliedstaat innerhalb von 26 Tagen ab dem Tag der Validierung;

b) eine Phase der koordinierten Überprüfung innerhalb von zwölf Tagen nach Abschluss der Phase der Erstbewertung, in die alle betroffenen Mitgliedstaaten einbezogen sind;

c) eine Phase der Konsolidierung, die vom berichterstattenden Mitgliedstaat innerhalb von sieben Tagen nach Abschluss der Phase der koordinierten Überprüfung vorgenommen wird.

Während der Phase der Erstbewertung erstellt der berichterstattende Mitgliedstaat einen Entwurf des Teils I des Bewertungsberichts und leitet ihn allen anderen betroffenen Mitgliedstaaten zu.

Während der Phase der koordinierten Überprüfung überprüfen alle betroffenen Mitgliedstaaten gemeinsam den Antrag auf der Grundlage des Entwurfs des Teils I des Bewertungsberichts und tauschen etwaige Anmerkungen aus, die für den Antrag von Belang sind.

Während der Phase der Konsolidierung berücksichtigt der berichterstattende Mitgliedstaat bei der Erstellung der endgültigen Fassung des Teils I des Bewertungsberichts gebührend die Anmerkungen der anderen betroffenen Mitgliedstaaten und dokumentiert, in welcher Weise alle diese Anmerkungen behandelt wurden. Der berichterstattende Mitgliedstaat übermittelt dem Sponsor und allen anderen betroffenen Mitgliedstaaten innerhalb der in Absatz 4 genannten Frist den endgültigen Teil I des Bewertungsberichts.

(6) Für die Zwecke dieses Kapitels gilt der Tag, an dem der endgültige Teil I des Bewertungsberichts dem Sponsor und den übrigen betroffenen Mitgliedstaaten vom berichterstattenden Mitgliedstaat übermittelt wird, als Berichtstag.

(7) Der berichterstattende Mitgliedstaat kann auch die Frist gemäß Absatz 4 für klinische Prüfungen unter Verwendung eines Prüfpräparats für neuartige Therapien oder von Arzneimitteln gemäß Ziffer 1 des Anhangs zu Verordnung (EG) Nr. 726/2004 um weitere 50 Tage verlängern, damit eine Beratung mit Sachverständigen möglich ist. In solchen Fällen gelten die Fristen gemäß den Absätzen 5 und 8 dieses Artikels entsprechend.

(8) Im Zeitraum zwischen Validierung und Berichtstag darf einzig der berichterstattende Mitgliedstaat auf der Grundlage der in Absatz 5 genannten Anmerkungen den Sponsor um zusätzliche Informationen ersuchen, wobei er die in Absatz 5 genannten Anmerkungen berücksichtigt.

Um diese zusätzlichen Informationen gemäß den Unterabsätzen 3 und 4 vom Sponsor einzuholen und zu überprüfen, kann der berichterstattende Mitgliedstaat die in Absatz 4 genannte Frist um bis zu 31 Tage verlängern.

Der Sponsor übermittelt die angeforderten zusätzlichen Informationen innerhalb einer vom berichterstattenden Mitgliedstaat gesetzten Frist, die zwölf Tage ab dem Eingang des Informationsersuchens nicht überschreiten darf.

▼B

Nach Eingang der zusätzlichen Informationen überprüfen die betroffenen Mitgliedstaaten gemeinsam mit dem berichterstattenden Mitgliedstaat alle zusätzlichen vom Sponsor übermittelten Informationen zusammen mit dem ursprünglichen Antrag und teilen einander alle Anmerkungen mit, die für den Antrag von Belang sind. Die koordinierte Überprüfung wird innerhalb von höchstens zwölf Tagen ab dem Eingang der zusätzlichen Informationen durchgeführt, und die weitere Konsolidierung wird innerhalb von höchstens sieben Tagen nach Abschluss der koordinierten Überprüfung durchgeführt. Bei der Erstellung der endgültigen Fassung des Teils I des Bewertungsberichts berücksichtigt der berichterstattende Mitgliedstaat gebührend die Anmerkungen der betroffenen Mitgliedstaaten und dokumentiert, in welcher Weise alle diese Anmerkungen behandelt wurden.

Legt der Sponsor innerhalb der vom berichterstattenden Mitgliedstaat gemäß Unterabsatz 3 gesetzten Frist keine zusätzlichen Informationen vor, gilt der Antrag in allen betroffenen Mitgliedstaaten als hinfällig.

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

Artikel 7

Bewertungsbericht — in Teil II zu behandelnde Aspekte

(1) Jeder betroffene Mitgliedstaat bewertet den Antrag für sein Hoheitsgebiet nach folgenden Aspekten:

a) Einhaltung der Voraussetzungen für die Einwilligung nach Aufklärung gemäß Kapitel V;

b) Übereinstimmung der Vorkehrungen für Vergütung oder Aufwandsentschädigung der Prüfungsteilnehmer mit den Anforderungen des Kapitels V und der Prüfer;

c) Übereinstimmung der Vorkehrungen für die Rekrutierung von Prüfungsteilnehmern mit den Anforderungen des Kapitels V;

d) Übereinstimmung mit der Richtlinie 95/46/EG;

e) Übereinstimmung mit Artikel 49

f) Übereinstimmung mit Artikel 50;

g) Übereinstimmung mit Artikel 76;

h) Übereinstimmung mit den Bestimmungen über die Gewinnung, Lagerung und zukünftige Nutzung der vom Prüfungsteilnehmer genommenen biologischen Proben.

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

(2) Jeder betroffene Mitgliedstaat nimmt innerhalb von 45 Tagen nach Validierung des Antrags seine Bewertung vor und übermittelt über das EU-Portal Teil II des Bewertungsberichts, einschließlich seiner Schlussfolgerung, dem Sponsor.

Jeder betroffene Mitgliedstaat kann in begründeten Fällen den Sponsor lediglich innerhalb der in Unterabsatz 1 genannten Frist um zusätzliche Informationen zu den in Absatz 1 aufgeführten Aspekten ersuchen.

(3) Um die in Absatz 2 Unterabsatz 2 genannten zusätzlichen Informationen gemäß den Unterabsätzen 2 und 3 vom Sponsor einzuholen und zu überprüfen, kann der betroffene Mitgliedstaat die in Absatz 2 Unterabsatz 1 genannte Frist um höchstens 31 Tage verlängern.

▼B

Der Sponsor übermittelt die angeforderten zusätzlichen Informationen innerhalb einer vom betroffenen Mitgliedstatt gesetzten Frist, die zwölf Tage ab dem Eingang des Informationsersuchens nicht überschreiten darf.

Nach Eingang der zusätzlichen Informationen stellt der betroffene Mitgliedstaat seine Bewertung innerhalb von höchstens 19 Tagen fertig.

Legt der Sponsor innerhalb der vom betroffenen Mitgliedstaat gemäß Unterabsatz 2 gesetzten Frist keine zusätzlichen Informationen vor, gilt der Antrag als hinfällig.

Sowohl das Ersuchen um zusätzliche Informationen als auch die zusätzlichen Informationen 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 versagt.

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

Die Genehmigung einer klinischen Prüfung unter Auflagen ist nur möglich, wenn die Auflagen ihrer Art wegen zum Zeitpunkt der Genehmigung nicht erfüllt werden können.

(2) Gelangt der berichterstattende Mitgliedstaat in Bezug auf Teil I des Bewertungsberichts zu dem Schluss, dass die Durchführung der klinischen Prüfung vertretbar oder unter bestimmten Auflagen vertretbar ist, so gilt diese Schlussfolgerung als die Schlussfolgerung des betroffenen Mitgliedstaats.

Unbeschadet des Unterabsatzes 1 darf ein betroffener Mitgliedstaat die Schlussfolgerung des berichterstattenden Mitgliedstaats in Bezug auf Teil I des Bewertungsberichts ablehnen, jedoch nur aus folgenden Gründen:

a) wenn er der Auffassung ist, dass die Teilnahme an der klinischen Prüfung dazu führen würde, dass ein Prüfungsteilnehmer eine schlechtere Behandlung erhalten würde als dies gemäß normaler klinischer Praxis im betroffenen Mitgliedstaat der Fall wäre;

b) Verstoß gegen die in Artikel 90 genannten nationalen Rechtsvorschriften;

c) Bedenken hinsichtlich der Sicherheit der Prüfungsteilnehmer sowie der Zuverlässigkeit und Belastbarkeit der gemäß Artikel 6 Absatz 5 oder Absatz 8 übermittelten Daten.

Lehnt ein betroffener Mitgliedstaat die Schlussfolgerung gemäß Unterabsatz 2 ab, so übermittelt er der Kommission, sämtlichen Mitgliedstaaten und dem Sponsor über das EU-Portal seine Ablehnung zusammen mit einer detaillierten Begründung.

(3) Ist die klinische Prüfung hinsichtlich der in Teil I des Bewertungsberichts behandelten Aspekte vertretbar oder unter bestimmten Auflagen vertretbar, so enthält die Entscheidung des betroffenen Mitgliedstaats seine Schlussfolgerung zu Teil II des Bewertungsberichts.

▼B

(4) Ein betroffener Mitgliedstaat versagt die Genehmigung einer klinischen Prüfung, wenn er aus einem der in Absatz 2 Unterabsatz 2 genannten Gründe die Schlussfolgerung des berichterstattenden Mitgliedstaats in Bezug auf Teil I des Bewertungsberichts ablehnt, oder wenn er in hinreichend begründeten Fällen zu dem Schluss gelangt, dass die in Teil II des Bewertungsberichts behandelten Aspekte nicht eingehalten werden, oder wenn eine Ethik-Kommission eine ablehnende Stellungnahme abgegeben hat, die gemäß dem Recht des betroffenen Mitgliedstaats für diesen gesamten Mitgliedstaat gültig ist. Der betroffene Mitgliedstaat sieht im Hinblick auf eine solche Versagung ein Rechtsmittelverfahren vor.

(5) Gelangte der berichterstattende Mitgliedstaat in Bezug auf Teil I des Bewertungsberichts zu dem Schluss, dass die klinische Prüfung nicht vertretbar ist, gilt diese Schlussfolgerung als die Schlussfolgerung aller betroffenen Mitgliedstaaten.

(6) Teilt der betroffene Mitgliedstaat dem Sponsor seine Entscheidung nicht innerhalb der in Absatz 1 genannten einschlägigen Frist mit, gilt die Schlussfolgerung in Bezug auf Teil I des Bewertungsberichts als Entscheidung des betroffenen Mitgliedstaats über den Antrag auf Genehmigung der klinischen Prüfung.

(7) Ab dem Berichtstag dürfen die betroffenen Mitgliedstaaten keine zusätzlichen Informationen zu den in Teil I des Bewertungsberichts behandelten Aspekten vom Sponsor verlangen.

(8) Für die Zwecke dieses Kapitels gilt der Tag, an dem die in Absatz 1 genannte Entscheidung dem Sponsor übermittelt wurde, als Notifizierungstag. Wurde der Sponsor nicht gemäß Absatz 1 unterrichtet, so gilt der letzte Tag der in Absatz 1 genannten Frist als Notifizierungstag.

(9) Wenn innerhalb von zwei Jahren ab dem Notifizierungstag der Genehmigung kein Prüfungsteilnehmer in die klinische Prüfung in einem betroffenen Mitgliedstaat aufgenommen wurde, erlischt die Genehmigung in diesem betroffenen Mitgliedstaat, es sei denn, auf Antrag des Sponsors wurde gemäß dem in Kapitel III festgelegten Verfahren eine Verlängerung gewährt.

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 Prüfstelle, den beteiligten Prüfern und Personen, die die klinische Prüfung finanzieren, sowie frei von jeder anderen unzulässigen Beeinflussung sind.

Um Unabhängigkeit und Transparenz zu gewährleisten, sorgen die Mitgliedstaaten dafür, dass Personen, die den Antrag hinsichtlich der in Teil I und Teil II des Bewertungsberichts behandelten Aspekte zulassen und bewerten, keine finanziellen oder persönlichen Interessen haben, die Auswirkungen auf ihre Unparteilichkeit haben könnten. Diese Personen geben jährlich eine Erklärung über ihre finanziellen Interessen ab.

(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) An der Bewertung nimmt mindestens ein Laie teil.

▼B

Artikel 10

Besondere Berücksichtigung schutzbedürftiger Bevölkerungsgruppen

(1) Handelt es sich bei den Prüfungsteilnehmern 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 im pädiatrischen Bereich eingeholt.

(2) Handelt es sich bei den Prüfungsteilnehmern 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) Handelt es sich bei den Prüfungsteilnehmerinnen um schwangere oder stillende Frauen, wird bei der Bewertung des Antrags auf Genehmigung einer klinischen Prüfung das Fachwissen zum betreffenden gesundheitlichen Problem und zu der durch die betreffende Prüfungsteilnehmerin repräsentierten Bevölkerungsgruppe besonders berücksichtigt.

(4) Ist nach dem Prüfplan vorgesehen, dass an einer klinischen Prüfung spezifische Gruppen oder Untergruppen von Prüfungsteilnehmern teilnehmen, so wird gegebenenfalls insbesondere bei der Bewertung des Antrags auf Genehmigung dieser klinischen Prüfung Fachwissen zu den durch die betreffenden Prüfungsteilnehmer repräsentierten Bevölkerungsgruppen besonders berücksichtigt.

(5) Bei Anträgen auf Genehmigung einer klinischen Prüfung gemäß Artikel 35 werden insbesondere die Umstände der Durchführung der klinischen Prüfung betrachtet.

Artikel 11

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

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

Nachdem ihm die Schlussfolgerung zu den in Teil I des Bewertungsberichts behandelten Aspekten mitgeteilt worden ist, kann der Sponsor innerhalb von zwei Jahren eine Genehmigung beantragen, die sich nur auf die in Teil II des Bewertungsberichts behandelten Aspekte erstreckt. In diesem Antrag erklärt der Sponsor, dass er keine Kenntnis von neuen wesentlichen wissenschaftlichen Informationen hat, die die Gültigkeit eines Punktes ändern könnten, der in dem Antrag zu den in Teil I des Bewertungsberichts behandelten Aspekten übermittelt wurde. In einem solchen Fall wird der Antrag gemäß Artikel 7 bewertet und der betroffene Mitgliedstaat teilt seine Entscheidung über die klinische Prüfung gemäß Artikel 8 mit. In den Mitgliedstaaten, in denen der Sponsor innerhalb von zwei Jahren keine Genehmigung beantragt, die auf in Teil II des Bewertungsberichts zu behandelnde Aspekte beschränkt ist, gilt der Antrag zu den in Teil I des Bewertungsberichts behandelten Aspekten als hinfällig.

▼B

Artikel 12

Zurückziehung eines Antrags

Bis zum Berichtstag kann der Sponsor seinen Antrag jederzeit zurückziehen. In einem solchen Fall kann der Antrag nur in Bezug auf alle betroffenen Mitgliedstaaten zurückgezogen werden. Die Gründe für die Rücknahme sind über das EU-Portal bekannt zu geben.

Artikel 13

Neueinreichung

Dieses Kapitel berührt nicht das Recht des Sponsors, nach Versagung einer Genehmigung oder Rücknahme eines Antrags in jedwedem betroffenen Mitgliedstaat seiner Wahl erneut einen Antrag zu übermitteln. Dieser Antrag gilt als neuer Antrag auf Genehmigung einer weiteren klinischen Prüfung.

Artikel 14

Spätere Hinzufügung eines betroffenen Mitgliedstaat

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

Das Antragsdossier kann erst nach dem Tag der Notifizierung der ursprünglichen Entscheidung über die Genehmigung übermittelt werden.

(2) Der berichterstattende Mitgliedstaat für das Antragsdossier nach Absatz 1 ist der berichterstattende Mitgliedstaat für das ursprüngliche Genehmigungsverfahren.

(3) Der zusätzliche betroffene Mitgliedstaat teilt dem Sponsor über das EU-Portal im Wege einer einzigen Entscheidung innerhalb von 52 Tagen ab dem Tag der Einreichung des Antragsdossiers gemäß Absatz 1 mit, ob er die klinische Prüfung genehmigt, unter Auflagen genehmigt oder eine Genehmigung versagt.

Die Genehmigung einer klinischen Prüfung unter Auflagen ist nur möglich, wenn die Auflagen ihrer Art wegen zum Zeitpunkt der Genehmigung nicht erfüllt werden können.

(4) Gelangte der berichterstattende Mitgliedstaat in Bezug auf Teil I des Bewertungsberichts zu dem Schluss, dass die Durchführung der klinischen Prüfung vertretbar oder unter bestimmten Auflagen vertretbar ist, gilt diese Schlussfolgerung als die Schlussfolgerung des zusätzlichen betroffenen Mitgliedstaats.

Unbeschadet des Unterabsatzes 1 darf es ein zusätzlicher betroffener Mitgliedstaat ablehnen, die Schlussfolgerung des berichterstattenden Mitgliedstaats in Bezug auf Teil I des Bewertungsberichts zu akzeptieren, jedoch nur aus folgenden Gründen:

a) wenn er der Auffassung ist, dass die Teilnahme an der klinischen Prüfung dazu führen würden, dass ein Prüfungsteilnehmer eine schlechtere Behandlung erhalten würde als gemäß normaler klinischer Praxis im betroffenen Mitgliedstaat;

b) bei Verstoß gegen das in Artikel 90 genannten nationale Recht;

c) bei Bedenken hinsichtlich der Sicherheit der Prüfungsteilnehmer sowie der Zuverlässigkeit und Belastbarkeit der gemäß Absatz 5 oder Absatz 6 übermittelten Daten.

Lehnt ein zusätzlicher betroffener Mitgliedstaat die Schlussfolgerung gemäß Unterabsatz 2 ab, übermittelt er der Kommission, sämtlichen Mitgliedstaaten und dem Sponsor über das EU-Portal seine Ablehnung zusammen mit einer detaillierten Begründung.

▼B

(5) Vom Tag der Einreichung des Antragsdossiers gemäß Absatz 1 bis fünf Tage vor Ablauf der in Absatz 3 genannten Frist kann der zusätzliche betroffene Mitgliedstaat dem berichterstattenden Mitgliedstaat und den anderen betroffenen Mitgliedstaaten Anmerkungen zu dem Antrag über das EU-Portal übermitteln.

(6) Im Zeitraum zwischen dem Tag der Einreichung des Antragsdossiers gemäß Absatz 1 und dem Ablauf der in Absatz 3 genannten Frist darf einzig der berichterstattende Mitgliedstaat auf der Grundlage der in Absatz 5 genannten Anmerkungen den Sponsor um zusätzliche Informationen zu den in Teil I des Bewertungsberichts behandelten Aspekten ersuchen.

Um diese zusätzlichen Informationen gemäß den Unterabsätzen 3 und 4 vom Sponsor einzuholen und zu überprüfen, kann der berichterstattende Mitgliedstaat die in Absatz 3 Unterabsatz 1 genannte Frist um bis zu 31 Tage verlängern.

Der Sponsor übermittelt die angeforderten zusätzlichen Informationen innerhalb der vom berichterstattenden Mitgliedstaat gesetzten Frist, die zwölf Tage ab dem Eingang des Informationsersuchens nicht überschreiten darf.

Nach Eingang der zusätzlichen Informationen überprüft der zusätzliche betroffene Mitgliedstaat zusammen mit allen anderen betroffenen Mitgliedstaaten gemeinsam alle zusätzlichen vom Sponsor übermittelten Informationen zusammen mit dem ursprünglichen Antrag, und sie teilen einander alle Anmerkungen mit, die für den Antrag von Belang sind. Die koordinierte Überprüfung wird innerhalb von höchstens zwölf Tagen ab dem Eingang der zusätzlichen Informationen durchgeführt, und die weitere Konsolidierung wird innerhalb von höchstens sieben Tagen ab dem Abschluss der koordinierten Überprüfung durchgeführt. Der berichterstattende Mitgliedstaat berücksichtigt die Anmerkungen der betroffenen Mitgliedstaaten in angemessener Weise und dokumentiert, in welcher Weise alle solchen Anmerkungen behandelt wurden.

Legt der Sponsor innerhalb der vom berichterstattenden Mitgliedstaat gemäß Unterabsatz 3 gesetzten Frist keine zusätzlichen Informationen vor, gilt der Antrag in dem zusätzlichen betroffenen Mitgliedstaat als hinfällig.

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

(7) Der zusätzliche betroffene Mitgliedstaat bewertet den Antrag innerhalb der in Absatz 3 genannten Frist für sein Hoheitsgebiet hinsichtlich der in Teil II des Bewertungsberichts behandelten Aspekte und übermittelt dem Sponsor über das EU-Portal Teil II des Bewertungsberichts einschließlich seiner Schlussfolgerung. Innerhalb dieses Zeitraums kann er in begründeten Fällen zusätzliche Informationen zu den in Teil II des Bewertungsberichts behandelten Aspekten vom Sponsor anfordern, jedoch nur für sein Hoheitsgebiet.

(8) Um die in Absatz 7 genannten zusätzlichen Informationen gemäß den Unterabsätzen 2 und 3 vom Sponsor einzuholen und zu überprüfen, kann der zusätzliche betroffene Mitgliedstaat die in Absatz 7 genannte Frist um höchstens 31 Tage verlängern.

Der Sponsor übermittelt die angeforderten zusätzlichen Informationen innerhalb der vom zusätzlichen betroffenen Mitgliedstaat gesetzten Frist, die zwölf Tage ab dem Eingang des Informationsersuchens nicht überschreiten darf.

Nach Eingang der zusätzlichen Informationen stellt der betroffene Mitgliedstaat seine Bewertung innerhalb von höchstens 19 Tagen fertig.

▼B

Legt der Sponsor innerhalb der vom zusätzlichen betroffenen Mitgliedstaat gemäß Unterabsatz 2 gesetzten Frist keine zusätzlichen Informationen vor, gilt der Antrag im zusätzlichen betroffenen Mitgliedstaat als hinfällig.

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

(9) Ist die Durchführung der klinischen Prüfung hinsichtlich der in Teil I des Bewertungsberichts behandelten Aspekte vertretbar oder unter bestimmten Auflagen vertretbar, so enthält die Entscheidung des zusätzlichen betroffenen Mitgliedstaats seine Schlussfolgerung zu Teil II des Bewertungsberichts.

(10) Der zusätzliche betroffene Mitgliedstaat versagt die Genehmigung einer klinischen Prüfung, wenn er aus in Absatz 4 Unterabsatz 2 dieses Artikels genannten Gründen die Schlussfolgerung des berichterstattenden Mitgliedstaats in Bezug auf Teil I des Bewertungsberichts ablehnt, oder wenn er in hinreichend begründeten Fällen zu dem Schluss gelangt, dass die in Teil II des Bewertungsberichts behandelten Aspekte nicht eingehalten werden, oder wenn eine Ethik-Kommission eine ablehnende Stellungnahme abgegeben hat, die gemäß dem Recht des zusätzlichen betroffenen Mitgliedstaats für diesen gesamten zusätzlichen Mitgliedstaat gültig ist. Der zusätzliche betroffene Mitgliedstaat sieht im Hinblick auf eine solche Versagung ein Rechtsmittelverfahren vor.

(11) Teilt der zusätzliche betroffene Mitgliedstaat dem Sponsor seine Entscheidung nicht innerhalb der in Absatz 3 genannten Frist mit, oder wurde diese Frist gemäß Absatz 6 oder Absatz 8 verlängert und hat der zusätzliche betroffene Mitgliedstaat dem Sponsor seine Entscheidung nicht innerhalb der verlängerten Frist mitgeteilt, so gilt die Schlussfolgerung in Bezug auf Teil I des Bewertungsberichts als Entscheidung dieses zusätzlichen betroffenen Mitgliedstaats über den Antrag auf Genehmigung der klinischen Prüfung.

(12) Ein Antragdossier gemäß diesem Artikel darf nicht übermittelt 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, einschließlich der Hinzufügung einer Prüfstelle oder der Änderung eines Hauptprüfers an einer Prüfstelle, darf nur vorgenommen werden, wenn sie gemäß dem in diesem Kapitel bestimmten 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.

▼B

Artikel 17

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

(1) Der berichterstattende Mitgliedstaat für die Genehmigung einer wesentlichen Änderung ist der berichterstattende Mitgliedstaat für das ursprüngliche Genehmigungsverfahren.

Die betroffenen Mitgliedstaaten können dem berichterstattenden Mitgliedstaat innerhalb von fünf Tagen ab der Einreichung des Antragsdossiers Anmerkungen mitteilen, die für die Validierung des Antrags auf Genehmigung einer wesentlichen Änderung von Belang sind.

(2) Innerhalb von sechs Tagen ab der Einreichung des Antragsdossiers validiert der berichterstattende Mitgliedstaat den Antrag unter Berücksichtigung der von den anderen betroffenen Mitgliedstaaten vorgebrachten Anmerkungen und teilt dem Sponsor über das EU-Portal mit, ob

a) die wesentliche Änderung einen in Teil I des Bewertungsberichts behandelten Aspekt betrifft und

b) das Antragsdossier gemäß Anhang II vollständig ist.

(3) Unterrichtet der berichterstattende Mitgliedstaat den Sponsor nicht innerhalb der in Absatz 2 genannten Frist, gilt die beantragte wesentliche Änderung als in Teil I des Bewertungsberichts behandelte Aspekte betreffend und das Antragsdossier als vollständig.

(4) Stellt der berichterstattende Mitgliedstaat unter Berücksichtigung der von den anderen betroffenen Mitgliedstaaten vorgebrachten Anmerkungen fest, dass der Antrag keinen in Teil I des Bewertungsberichts behandelten Aspekt betrifft oder dass das Antragsdossier unvollständig ist, teilt er dies dem Sponsor über das EU-Portal mit und setzt ihm eine Frist von höchstens zehn Tagen zur Stellungnahme zum Antrag oder zur Ergänzung des Antragsdossiers über das EU-Portal.

Innerhalb von fünf Tagen ab dem Eingang der Stellungnahme oder des ergänzten Antragsdossiers teilt der berichterstattende Mitgliedstaat dem Sponsor mit, ob der Antrag den Anforderungen gemäß Absatz 2 Buchstaben a und b entspricht oder nicht.

Unterrichtet der berichterstattende Mitgliedstaat den Sponsor nicht innerhalb der in Unterabsatz 2 genannten Frist, gilt die beantragte wesentliche Änderung als durch die in Teil I des Bewertungsberichts behandelten Aspekte abgedeckt und das Antragsdossier als vollständig.

Gibt der Sponsor innerhalb der in Unterabsatz 1 genannten Frist keine Stellungnahme ab oder vervollständigt er das Antragsdossier nicht innerhalb dieser Frist, gilt der Antrag in allen betroffenen Mitgliedstaaten als hinfällig.

(5) Für die Zwecke der Artikel 18, 19 und 22 gilt der Tag, an dem die in Absatz 2 genannten Informationen dem Sponsor übermittelt wurden, als Tag der Validierung des Antrags. Werden dem Sponsor keine Informationen übermittelt, gilt der letzte Tag der in Absatz 2 oder 4 jeweils genannten Frist als Tag der Validierung des Antrags.

▼B

Artikel 18

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

(1) Der berichterstattende Mitgliedstaat bewertet den Antrag im Hinblick auf einen in Teil I des Bewertungsberichts behandelten Aspekt, einschließlich der Klärung der Frage, ob die klinische Prüfung nach der wesentlichen Änderung weiterhin eine minimalinterventionelle klinische Prüfung ist, 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 ist jedoch besonderen Auflagen unterworfen, die in der Schlussfolgerung im Einzelnen aufzuführen sind, oder

c) die wesentliche Änderung ist unter Berücksichtigung der in dieser Verordnung festgelegten Anforderungen nicht vertretbar.

(3) Der berichterstattende Mitgliedstaat übermittelt über das EU-Portal den endgültigen Bewertungsbericht, einschließlich der Schlussfolgerung, dem Sponsor und den übrigen betroffenen Mitgliedstaaten innerhalb von 38 Tagen ab der Validierung:

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

(4) Bei klinischen Prüfungen, die mehr als einen Mitgliedstaat betreffen, umfasst das Bewertungsverfahren hinsichtlich einer wesentlichen Änderung drei Phasen:

a) eine Erstbewertungsphase durch den berichterstattenden Mitgliedstaat innerhalb von 19 Tagen ab dem Tag der Validierung;

b) eine Phase der koordinierten Überprüfung innerhalb von zwölf Tagen ab dem Abschluss der Erstbewertungsphase, in die alle betroffenen Mitgliedstaaten einbezogen sind; und

c) eine Phase der Konsolidierung, die vom berichterstattenden Mitgliedstaat innerhalb von sieben Tagen ab dem Abschluss der Phase der koordinierten Überprüfung vorgenommen wird.

Während der Erstbewertungsphase erstellt der berichterstattende Mitgliedstaat den Entwurf eines Bewertungsberichts, den er allen betroffenen Mitgliedstaaten zuleitet.

Während der Phase der koordinierten Überprüfung überprüfen alle betroffenen Mitgliedstaaten gemeinsam den Antrag auf der Grundlage des Entwurfs des Bewertungsberichts und teilen einander etwaige Anmerkungen mit, die für den Antrag von Belang sind.

Während der Phase der Konsolidierung berücksichtigt der berichterstattende Mitgliedstaat bei der Erstellung der endgültigen Fassung des Berichtsentwurfs in angemessener Weise die Anmerkungen der anderen betroffenen Mitgliedstaaten und dokumentiert, in welcher Weise alle solche Anmerkungen berücksichtigt wurden. Der berichterstattende Mitgliedstaat übermittelt den endgültigen Bewertungsbericht bis spätestens zum Berichtstag dem Sponsor und allen anderen betroffenen Mitgliedstaaten.

▼B

(5) Der berichterstattende Mitgliedstaat kann die Frist gemäß Absatz 3 für klinische Prüfungen unter Verwendung eines Prüfpräparats für neuartige Therapien oder eines Arzneimittels gemäß Ziffer 1 des Anhangs zu Verordnung (EG) Nr. 726/2004 um weitere 50 Tage verlängern, um eine Beratung mit Sachverständigen zu ermöglichen. In solchen Fällen gelten die Fristen gemäß den Absätzen 4 und 6 dieses Artikels entsprechend.

(6) Einzig der berichterstattende Mitgliedstaat darf im Zeitraum zwischen dem Tag der Validierung und Berichtstag auf der Grundlage der in Absatz 4 genannten Anmerkungen den Sponsor um zusätzliche Informationen ersuchen.

Um diese zusätzlichen Informationen gemäß den Unterabsätzen 3 und 4 vom Sponsor einzuholen und zu überprüfen, kann der berichterstattende Mitgliedstaat die in Absatz 3 Unterabsatz 1 genannte Frist um höchstens 31 Tage verlängern.

Der Sponsor übermittelt die angeforderten zusätzlichen Informationen innerhalb der vom berichterstattenden Mitgliedstaat gesetzten Frist, die zwölf Tage ab Eingang des Informationsersuchens nicht überschreiten darf.

Nach Eingang der zusätzlichen Informationen prüfen die betroffenen Mitgliedstaaten alle zusätzlichen vom Sponsor übermittelten Informationen zusammen mit dem ursprünglichen Antrag und teilen einander alle Anmerkungen mit, die für den Antrag von Belang sind. Die koordinierte Überprüfung wird innerhalb von höchstens zwölf Tagen ab dem Eingang der zusätzlichen Informationen durchgeführt, und die weitere Konsolidierung wird innerhalb von höchstens sieben Tagen ab dem Abschluss der koordinierten Überprüfung durchgeführt. Bei der Erstellung der endgültigen Fassung des Berichtsentwurfs berücksichtigt der berichterstattende Mitgliedstaat in angemessener Weise die Anmerkungen der anderen betroffenen Mitgliedstaaten und dokumentiert, in welcher Weise alle solche Anmerkungen berücksichtigt wurden.

Legt der Sponsor innerhalb der vom berichterstattenden Mitgliedstaat gemäß Unterabsatz 3 gesetzten Frist keine zusätzlichen Informationen vor, gilt der Antrag in allen betroffenen Mitgliedstaaten als hinfällig.

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

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 versagt.

Die Notifizierung erfolgt im Wege einer einzigen Entscheidung innerhalb von fünf Tagen ab dem Berichtstag.

Die Genehmigung einer wesentlichen Änderung unter Auflagen ist nur möglich, wenn die Auflagen ihrer Art wegen zum Zeitpunkt dieser Genehmigung nicht erfüllt werden können.

(2) Gelangte der berichterstattende Mitgliedstaat zu dem Schluss, dass die wesentliche Änderung vertretbar oder unter bestimmten Auflagen vertretbar ist, so gilt diese Schlussfolgerung als die Schlussfolgerung des betroffenen Mitgliedstaats.

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

▼B

a) wenn er der Auffassung ist, dass eine Teilnahme an der klinischen Prüfung dazu führen würde, dass ein Prüfungsteilnehmer eine schlechtere Behandlung erhalten würde als dies der Fall gemäß normaler klinischer Praxis in dem betroffenen Mitgliedstaat wäre;

b) Verstoß gegen das in Artikel 90 genannte nationale Recht;

c) Bedenken hinsichtlich der Sicherheit der Prüfungsteilnehmer und der Zuverlässigkeit und Belastbarkeit der gemäß Artikel 18 Absatz 4 oder Absatz 6 übermittelten Daten.

Lehnt der betroffene Mitgliedstaat die Schlussfolgerung gemäß Unterabsatz 2 ab, übermittelt er der Kommission, sämtlichen Mitgliedstaaten und dem Sponsor über das EU-Portal seine Ablehnung zusammen mit einer detaillierten Begründung.

Ein betroffener Mitgliedstaat versagt die Genehmigung einer wesentlichen Änderung, wenn er aus den in Unterabsatz 2 genannten Gründen die Schlussfolgerung des berichterstattenden Mitgliedstaats in Bezug auf Teil I des Bewertungsberichts ablehnt oder wenn eine Ethik-Kommission eine ablehnende Stellungnahme abgegeben hat, die gemäß dem Recht des betroffenen Mitgliedstaats für diesen gesamten Mitgliedstaat gültig ist. Dieser Mitgliedstaat sieht im Hinblick auf eine solche Versagung ein Rechtsmittelverfahren vor.

(3) Kommt der berichterstattende Mitgliedstaat in Bezug auf die wesentliche Änderung, die in Teil I des Bewertungsberichts behandelte Aspekte betrifft, zu dem Schluss, dass die wesentliche Änderung nicht vertretbar ist, so gilt diese Schlussfolgerung als die Schlussfolgerung aller betroffenen Mitgliedstaaten.

(4) 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 Mitgliedstaats 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 sechs Tagen ab der 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 das Antragsdossier gemäß Anhang II vollständig ist.

(2) Unterrichtet der betroffene Mitgliedstaat den Sponsor nicht innerhalb der in Absatz 1 genannten Frist, gilt die beantragte wesentliche Änderung als in Teil II des Bewertungsberichts behandelte Aspekte betreffend und das Antragsdossier als vollständig.

(3) Stellt der betroffene Mitgliedstaat fest, dass die wesentliche Änderung keinen in Teil II des Bewertungsberichts behandelten Aspekt betrifft oder dass das Antragsdossier unvollständig ist, so teilt er dies dem Sponsor über das EU-Portal mit und setzt ihm eine Frist von höchstens zehn Tagen zur Stellungnahme zum Antrag oder zur Ergänzung des Antragsdossiers über das EU-Portal.

▼B

Innerhalb von fünf Tagen ab dem Eingang der Stellungnahme oder des ergänzten Antragsdossiers teilt der berichterstattende Mitgliedstaat dem Sponsor mit, ob der Antrag den Anforderungen gemäß Absatz 1 Buchstaben a und b entspricht oder nicht.

Teilt der betroffene Mitgliedstaat die Informationen dem Sponsor nicht innerhalb der in Unterabsatz 2 genannten Frist mit, gilt die beantragte wesentliche Änderung als in Teil II des Bewertungsberichts behandelte Aspekte betreffend und das Antragsdossier als vollständig.

Gibt der Sponsor innerhalb der in Unterabsatz 1 genannten Frist keine Stellungnahme ab bzw. vervollständigt er das Antragsdossier nicht innerhalb dieser Frist, gilt der Antrag in dem betroffenen Mitgliedstaat als hinfällig.

(4) Für die Zwecke dieses Artikels gilt der Tag, an dem die in Absatz 1 oder 3 genannten Informationen dem Sponsor übermittelt wurden, als Tag der Validierung des Antrags. Werden dem Sponsor keine Informationen übermittelt, gilt der letzte Tag der in Absatz 1 oder 3 jeweils genannten Frist als Tag der Validierung des Antrags.

(5) Der betroffene Mitgliedstaat bewertet den Antrag und übermittelt dem Sponsor über das EU-Portal Teil II des Bewertungsberichts, einschließlich seiner Schlussfolgerung und der Entscheidung, ob er die wesentliche Änderung genehmigt, unter Auflagen genehmigt oder die Genehmigung versagt.

Die Notifizierung erfolgt im Wege einer einzigen Entscheidung innerhalb von 38 Tagen ab dem Tag der Validierung.

Die Genehmigung einer wesentlichen Änderung unter Auflagen ist nur möglich, wenn die Auflagen ihrer Art wegen zum Zeitpunkt dieser Genehmigung nicht erfüllt werden können.

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

Um diese zusätzlichen Informationen von dem Sponsor einzuholen und zu überprüfen, kann der betroffene Mitgliedstaat die Frist gemäß Absatz 5 Unterabsatz 2 um höchstens 31 Tage verlängern.

Der Sponsor übermittelt die angeforderten zusätzlichen Informationen innerhalb der vom betroffenen Mitgliedstaat gesetzten Frist, die zwölf Tage ab dem Eingang des Informationsersuchens nicht überschreiten darf.

Nach Eingang der zusätzlichen Informationen stellt der betroffene Mitgliedstaat seine Bewertung innerhalb von höchstens 19 Tagen fertig.

Legt der Sponsor innerhalb der vom betroffenen Mitgliedstaat gemäß Unterabsatz 3 gesetzten Frist keine zusätzlichen Informationen vor, gilt der Antrag in diesem Mitgliedstaat als hinfällig.

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

(7) Ein betroffener Mitgliedstaat versagt die Genehmigung einer wesentlichen Änderung, wenn er in hinreichend begründeten Fällen zu dem Schluss kommt, dass die in Teil II des Bewertungsberichts behandelten Aspekte nicht eingehalten werden, oder wenn eine zuständige Ethik-Kommission eine ablehnende Stellungnahme abgegeben hat, die gemäß dem Recht dieses betroffenen Mitgliedstaats für diesen gesamten Mitgliedstaat gilt. Dieser Mitgliedstaat sieht im Hinblick auf eine solche Versagung ein Rechtsmittelverfahren vor.

▼B

(8) Teilt der betroffene Mitgliedstaat dem Sponsor seine Entscheidung nicht innerhalb der in den Absätzen 5 bzw. 6 genannten Fristen mit, gilt die wesentliche Änderung in diesem Mitgliedstaat 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 38 Tagen ab dem Tag der Validierung für sein eigenes Hoheitsgebiet die Aspekte der wesentlichen Änderung, die in Teil II des Bewertungsberichts behandelt werden, und übermittelt den Bericht einschließlich seiner Schlussfolgerung über das EU-Portal dem Sponsor.

(2) Innerhalb der Frist gemäß Absatz 1 kann der betroffene Mitgliedstaat in begründeten Fällen zusätzliche Informationen zu dieser wesentlichen Änderung vom Sponsor anfordern, jedoch nur für sein Hoheitsgebiet.

(3) Um die in Absatz 2 genannten zusätzlichen Informationen gemäß den Unterabsätzen 3 und 4 vom Sponsor einzuholen und zu überprüfen, kann der betroffene Mitgliedstaat die Frist gemäß Absatz 1 um höchstens 31 Tage verlängern.

Der Sponsor übermittelt die angeforderten zusätzlichen Informationen innerhalb der vom betroffenen Mitgliedstaat gesetzten Frist, die zwölf Tage ab dem Eingang des Informationsersuchens nicht überschreiten darf.

Nach Eingang der zusätzlichen Informationen stellt der betroffene Mitgliedstaat seine Bewertung innerhalb von höchstens 19 Tagen fertig.

Legt der Sponsor innerhalb der vom betroffenen Mitgliedstaat gesetzten Frist gemäß Unterabsatz 2 die angeforderten zusätzlichen Informationen nicht vor, gilt der Antrag in diesem Mitgliedstaat als hinfällig.

Sowohl das Ersuchen um zusätzliche Informationen als auch die zusätzlichen Informationen 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 versagt.

▼B

Die Mitteilung erfolgt in Form einer einzigen Entscheidung innerhalb von fünf Tagen ab dem Berichtstag oder ab dem letzten Tag der Bewertungsfrist gemäß Artikel 22, wobei der spätere Zeitpunkt maßgebend ist.

Die Genehmigung einer wesentlichen Änderung unter Auflagen ist nur möglich, wenn die Auflagen ihrer Art wegen zum Zeitpunkt dieser Genehmigung nicht erfüllt werden können.

(2) Gelangte der berichterstattende Mitgliedstaat zu dem Schluss, dass die wesentliche Änderung der in Teil I des Bewertungsberichts behandelten Aspekte vertretbar oder unter bestimmten Auflagen vertretbar ist, gilt diese Schlussfolgerung als die Schlussfolgerung des betroffenen Mitgliedstaats.

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

a) wenn er der Auffassung ist, dass eine Teilnahme an der klinischen Prüfung dazu führen würde, dass ein Prüfungsteilnehmer eine schlechtere Behandlung erhalten würde als dies der Fall gemäß normaler klinischer Praxis in dem betroffenen Mitgliedstaat wäre;

b) Verstoß gegen sein in Artikel 90 genanntes nationales Recht;

c) Bedenken hinsichtlich der Sicherheit der Prüfungsteilnehmer und der Zuverlässigkeit und Belastbarkeit der gemäß Artikel 18 Absatz 4 oder Absatz 6 übermittelten Daten.

Lehnt der betroffene Mitgliedstaat die Schlussfolgerung gemäß Unterabsatz 2 ab, so übermittelt er der Kommission, sämtlichen Mitgliedstaaten und dem Sponsor über das EU-Portal seine Ablehnung zusammen mit einer ausführlichen Begründung.

(3) Ist die wesentliche Änderung der in Teil I des Bewertungsberichts behandelten Aspekte vertretbar oder unter bestimmten Auflagen vertretbar, so enthält die Entscheidung des betroffenen Mitgliedstaats seine Schlussfolgerung zur wesentlichen Änderung der in Teil II des Bewertungsberichts behandelten Aspekte.

(4) Ein betroffener Mitgliedstaat versagt die Genehmigung einer wesentlichen Änderung, wenn er aus in Absatz 2 Unterabsatz 2 genannten Gründen die Schlussfolgerung des berichterstattenden Mitgliedstaats hinsichtlich der wesentlichen Änderung der in Teil I des Bewertungsberichts behandelten Aspekte ablehnt, oder wenn er in hinreichend begründeten Fällen zu dem Schluss kommt, dass die in Teil II des Bewertungsberichts behandelten Aspekte nicht eingehalten werden, oder wenn eine zuständige Ethik-Kommission eine ablehnende Stellungnahme abgegeben hat, die gemäß dem Recht des betroffenen Mitgliedstaats für diesen gesamten Mitgliedstaat gilt. Dieser Mitgliedstaat sieht im Hinblick auf eine solche Versagung ein Rechtsmittelverfahren vor.

▼C1

(5) Kommt der berichterstattende Mitgliedstaat hinsichtlich der wesentlichen Änderung der in Teil I des Bewertungsberichts behandelten Aspekte zu dem Schluss, dass die wesentliche Änderung nicht vertretbar ist, so gilt diese Schlussfolgerung als Schlussfolgerung aller betroffenen Mitgliedstaaten.

▼B

(6) 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 Mitgliedstaats über den Antrag auf Genehmigung der wesentlichen Änderung.

Artikel 24

Den Antrag auf eine wesentliche Änderung 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 klinischen Prüfung, einschließlich des wissenschaftlichen Kontextes und der getroffenen Vorkehrungen;

b) dem Sponsor, den Prüfern, den potenziellen Prüfungsteilnehmern und den Prüfstellen;

c) den Prüfpräparaten und erforderlichenfalls den Hilfspräparaten, insbesondere zu ihren Eigenschaften, ihrer Kennzeichnung, ihrer Herstellung und Kontrolle;

d) den Maßnahmen zum Schutz der Prüfungsteilnehmer;

e) der Begründung, warum es sich um eine minimalinterventionelle klinische Prüfung handelt, falls der Sponsor dies geltend gemacht hat.

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

(2) Das Antragsdossier für die Genehmigung einer wesentlichen Änderung enthält alle zur Validierung und Bewertung gemäß Kapitel III erforderlichen Dokumente und Informationen:

a) Verweis auf die klinische Prüfung bzw. die klinischen Prüfungen, die wesentlich geändert werden soll(en), unter Angabe der in Artikel 81 Absatz 1 Unterabsatz 3 genannten EU-Prüfungsnummer (im Folgenden „EU-Prüfungsnummer“);

b) eine klare Beschreibung der wesentlichen Änderung, insbesondere der Art und der Gründe für die wesentliche 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 Prüfungsteilnehmer sowie die Zuverlässigkeit und Belastbarkeit der im Rahmen der klinischen Prüfung gewonnenen Daten.

▼B

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

(3) Nichtklinische Informationen, die im Rahmen eines Antragsdossiers übermittelt werden, müssen auf Daten aus Studien beruhen, die gemäß dem zum Zeitpunkt der Durchführung der Studien geltenden Unionsrecht über die gute Laborpraxis 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 oder, wenn die Prüfungen vor dem in Artikel 99 Absatz 2 genannten Tag stattgefunden haben, gemäß der Richtlinie 2001/20/EG durchgeführt wurden.

(5) Wurde die klinische Prüfung gemäß Absatz 4 außerhalb der Union durchgeführt, so muss diese gemäß Grundsätzen durchgeführt worden sein, die denen dieser Verordnung im Hinblick auf Rechte und Sicherheit der Prüfungsteilnehmer sowie Zuverlässigkeit und Belastbarkeit der im Rahmen klinischer Prüfungen gewonnenen Daten gleichwertig sind.

(6) Daten aus einer klinischen Prüfung, die ab dem in Artikel 99 Absatz 2 genannten Tag begonnen wurde, werden nur im Rahmen eines Antragsdossiers übermittelt, wenn diese klinische Prüfung vor Beginn in einem öffentlichen Register registriert wurde, das ein Primär- oder Partnerregister oder ein Datenlieferant des WHO ICTRP ist.

Daten aus einer klinischen Prüfung, die vor dem in Artikel 99 Absatz 2 genannten Tag begonnen wurde, werden nur im Rahmen eines Antragsdossiers übermittelt, wenn diese klinische Prüfung in einem öffentlichen Register registriert wurde, das ein Primär- oder Partnerregister oder ein Datenlieferant des WHO ICTRP ist, oder wenn die Ergebnisse dieser klinischen Prüfung in einer unabhängigen, im Peer-Review-Verfahren geprüften Veröffentlichung veröffentlicht worden sind.

(7) Im Rahmen eines Antragsdossiers übermittelte 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.

Bei der Anwendung von Unterabsatz 1 ziehen die Mitgliedstaaten für Dokumente, die nicht für die Prüfungsteilnehmer bestimmt sind, eine in medizinischen Kreisen allgemein verstandene Sprache in Erwägung.

Artikel 27

Aktualisierung im Wege delegierter Rechtsakte

Der Kommission wird die Befugnis übertragen, gemäß Artikel 85 zur Anpassung der Anhänge I und II an den technischen Fortschritt oder um der Entwicklung der internationalen Regelungen im Bereich klinischer Prüfungen, an denen die Union oder die Mitgliedstaaten beteiligt sind, Rechnung zu tragen, delegierte Rechtsakte zu erlassen.

▼B

KAPITEL V

SCHUTZ DER PRÜFUNGSTEILNEHMER UND EINWILLIGUNG NACH AUFKLÄRUNG

Artikel 28

Allgemeine Bestimmungen

(1) Eine klinische Prüfung darf nur unter folgenden Voraussetzungen durchgeführt werden:

a) Der erwartete Nutzen für die Prüfungsteilnehmer oder für die öffentliche Gesundheit rechtfertigt die vorhersehbaren Risiken und Nachteile, und die Einhaltung dieser Bedingung wird ständig überwacht;

b) die Prüfungsteilnehmer, oder, falls ein Prüfungsteilnehmer nicht in der Lage ist, eine Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen, sein gesetzlicher Vertreter sind gemäß Artikel 29 Absätze 2 bis 6 aufgeklärt worden;

c) die Prüfungsteilnehmer, oder, falls ein Prüfungsteilnehmer nicht in der Lage ist, eine Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen, sein gesetzlicher Vertreter haben eine Einwilligung nach Aufklärung gemäß Artikel 29 Absätze 1, 7 und 8 erteilt;

d) das Recht der Prüfungsteilnehmer auf körperliche und geistige Unversehrtheit, Privatsphäre und Schutz der ihn betreffenden Daten gemäß der Richtlinie 95/46/EG bleibt gewahrt;

e) die klinische Prüfung ist so geplant, dass sie mit möglichst wenig Schmerzen, Beschwerden, Angst und allen anderen vorhersehbaren Risiken für die Prüfungsteilnehmer verbunden ist und sowohl die Risikoschwelle als auch das Ausmaß der Belastung im Prüfplan eigens definiert und ständig überprüft werden;

f) für die medizinische Versorgung der Prüfungsteilnehmer ist ein Arzt mit geeigneter Qualifikation oder gegebenenfalls ein qualifizierter Zahnarzt verantwortlich;

g) die Prüfungsteilnehmer, oder, falls ein Prüfungsteilnehmer nicht in der Lage ist, eine Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen, sein gesetzlicher Vertreter haben die Kontaktdaten einer Stelle erhalten, die ihnen gegebenenfalls weitere Informationen erteilt;

h) die Prüfungsteilnehmer werden keiner unzulässigen Beeinflussung, etwa finanzieller Art, ausgesetzt, um sie zur Teilnahme an der Prüfung zu bewegen.

(2) Unbeschadet der Richtlinie 95/46/EG kann der Sponsor den Prüfungsteilnehmer oder, falls der Prüfungsteilnehmer nicht in der Lage ist, eine Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen, seinen gesetzlicher Vertreter dann, wenn der Prüfungsteilnehmer oder sein gesetzlicher Vertreter seine Einwilligung nach Aufklärung erteilt, an der klinischen Prüfung teilzunehmen, um seine Einwilligung ersuchen, dass seine Daten außerhalb des Prüfplans der klinischen Prüfung, jedoch ausschließlich zu wissenschaftlichen Zwecken, verwendet werden. Diese Einwilligung kann von dem Prüfungsteilnehmer oder seinem gesetzlichen Vertreter jederzeit widerrufen werden.

Die wissenschaftliche Forschung, für die die Daten außerhalb des Prüfplans der klinischen Prüfung verwendet werden, wird gemäß dem für den Datenschutz geltenden Recht durchgeführt.

▼B

(3) Jeder Prüfungsteilnehmer oder, falls der Prüfungsteilnehmer nicht in der Lage ist, eine Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen, sein gesetzlicher Vertreter kann seine Teilnahme an der klinischen Prüfung jederzeit durch Widerruf seiner Einwilligung beenden, ohne dass ihm daraus ein Nachteil entsteht und ohne dass er dies in irgendeiner Weise begründen müsste. Unbeschadet der Richtlinie 95/46/EG hat der Widerruf der Einwilligung nach Aufklärung keine Auswirkungen auf Tätigkeiten, die auf der Grundlage der Einwilligung nach Aufklärung bereits vor deren Widerruf durchgeführt wurden, oder auf die Verwendung der auf dieser Grundlage erhobenen Daten.

Artikel 29

Einwilligung nach Aufklärung

(1) Die Einwilligung nach Aufklärung wird nach entsprechender Aufklärung gemäß Absatz 2 von der Person, die das Gespräch gemäß Absatz 2 Buchstabe c geführt hat, sowie vom Prüfungsteilnehmer oder, falls der Prüfungsteilnehmer nicht in der Lage ist, eine Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen, seinem gesetzlichen Vertreter schriftlich erteilt, datiert und unterzeichnet. Ist der Prüfungsteilnehmer nicht in der Lage, seine Einwilligung nach Aufklärung schriftlich zu erteilen, kann die Einwilligung in geeigneter alternativer Weise in Anwesenheit mindestens eines unparteiischen Zeugen erteilt und aufgezeichnet werden In diesem Fall unterzeichnet und datiert der Zeuge das Dokument zur Einwilligung nach Aufklärung. Der Prüfungsteilnehmer oder, falls der Prüfungsteilnehmer nicht in der Lage ist, eine Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen, sein gesetzlicher Vertreter erhält eine Ausfertigung des Dokuments oder der Aufzeichnung, mit dem die Einwilligung nach Aufklärung erteilt wurde. Die Einwilligung nach Aufklärung ist zu dokumentieren. Dem Prüfungsteilnehmer oder seinem gesetzlichen Vertreter ist eine angemessene Frist zu gewähren, um über seine Entscheidung, an der klinischen Prüfung teilzunehmen, nachzudenken.

(2) Die Informationen, die dem Prüfungsteilnehmer oder, falls der Prüfungsteilnehmer nicht in der Lage ist, eine Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen, seinem gesetzlichen Vertreter zur Verfügung gestellt werden, um die Einwilligung nach Aufklärung zu erlangen, müssen

a) den Prüfungsteilnehmer oder seinen gesetzlichen Vertreter in die Lage versetzen zu verstehen,

   i) worin das Wesen, die Ziele, der Nutzen, die Folgen, die Risiken und die Nachteile der klinischen Prüfung bestehen;

   ii) welche Rechte und Garantien dem Prüfungsteilnehmer zu seinem Schutz zustehen, insbesondere sein Recht, die Teilnahme an der klinischen Prüfung zu verweigern oder diese Teilnahme jederzeit zu beenden, ohne dass ihm daraus ein Nachteil entsteht und ohne dass er dies in irgendeiner Weise begründen müsste;

   iii) unter welchen Bedingungen die klinische Prüfung durchgeführt wird; dies schließt die erwartete Dauer der Teilnahme des Prüfungsteilnehmer an der klinischen Prüfung ein, und

   iv) welche alternativen Behandlungsmöglichkeiten bestehen, einschließlich der Nachsorgemaßnahmen, wenn die Teilnahme des Prüfungsteilnehmers an der klinischen Prüfung abgebrochen wird;

b) umfassend, knapp, klar, zweckdienlich und für Laien verständlich sein;

c) im Rahmen eines vorangegangenen Gesprächs mitgeteilt werden, das ein Mitglied des Prüfungsteams führt, das gemäß dem Recht des betroffenen Mitgliedstaats angemessen qualifiziert ist;

d) Angaben über das in Artikel 76 Absatz 1 genannte geltende Verfahren zur Entschädigung für Schäden enthalten und

▼B

e) die EU-Prüfungsnummer sowie Informationen über die Verfügbarkeit der Ergebnisse der klinischen Prüfung gemäß Absatz 6 enthalten.

(3) Die Informationen gemäß Absatz 2 werden schriftlich niedergelegt und dem Prüfungsteilnehmer oder, falls der Prüfungsteilnehmer nicht in der Lage ist, eine Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen, seinem gesetzlichen Vertreter zur Verfügung gestellt.

(4) Während des in Absatz 2 Buchstabe c genannten Gesprächs werden dem Informationsbedarf bestimmter Patientengruppen und einzelner Prüfungsteilnehmer und der Art und Weise, in der die Informationen erteilt werden, besondere Aufmerksamkeit gewidmet.

(5) Während des in Absatz 2 Buchstabe c genannten Gesprächs wird sichergestellt, dass der Prüfungsteilnehmer die Informationen verstanden hat.

(6) Der Prüfungsteilnehmer wird darüber informiert, dass die Zusammenfassung der Ergebnisse der klinischen Prüfung und eine Zusammenfassung, die in einer für Laien verständlichen Sprache formuliert ist, unabhängig vom Ergebnis der klinischen Prüfung in der in Artikel 81 genannten EU-Datenbank („EU-Datenbank“) gemäß Artikel 37 Absatz 4 bereitgestellt werden, sowie — soweit möglich — wann dies geschehen wird.

(7) Die Verordnung lässt nationales Recht unberührt, demzufolge sowohl die Unterschrift der nicht einwilligungsfähigen Person als auch die Unterschrift ihres gesetzlichen Vertreters auf dem Formular für die Einwilligung nach Aufklärung verlangt werden können.

(8) Diese Verordnung lässt nationales Recht unberührt, das vorschreibt, dass ein Minderjähriger, der in der Lage ist, sich eine Meinung zu bilden und die ihm erteilten Informationen zu beurteilen, zusätzlich zu der Einwilligung nach Aufklärung durch den gesetzlichen Vertreter selbst der Teilnahme zustimmen muss, damit er an einer klinischen Prüfung teilnehmen kann.

Artikel 30

Einwilligung nach Aufklärung bei Cluster-Prüfungen

(1) Wird eine klinische Prüfung ausschließlich in einem Mitgliedstaat durchgeführt, kann dieser Mitgliedstaat unbeschadet des Artikels 35 und abweichend von Artikel 28 Absatz 1 Buchstaben b, c und g sowie von Artikel 29 Absatz 1, Artikel 29 Absatz 2 Buchstabe c und Artikel 29 Absätze 3, 4 und 5 sowie von Artikel 31 Absatz 1 Buchstaben a, b und c und Artikel 32 Absatz 1 Buchstaben a, b und c dem Prüfer gestatten, die Einwilligung nach Aufklärung mit Hilfe der vereinfachten Verfahren gemäß Absatz 2 des vorliegenden Artikels einzuholen, sofern alle Bedingungen gemäß Absatz 3 des vorliegenden Artikels erfüllt sind.

(2) Für klinische Prüfungen, die die Voraussetzungen gemäß Absatz 3 erfüllen, gilt die Einwilligung nach Aufklärung als erteilt, wenn

a) die gemäß Artikel 29 Absatz 2 Buchstaben a, b, d und e erforderlichen Informationen gemäß den Angaben des Prüfplans vor der Aufnahme des Prüfungsteilnehmer in die klinische Prüfung erteilt werden und sofern aus diesen Informationen insbesondere hervorgeht, dass der Prüfungsteilnehmer seine Teilnahme an der klinischen Prüfung verweigern oder diese Teilnahme jederzeit beenden kann, ohne dass ihm dadurch Nachteile entstehen, und

b) der potenzielle Prüfungsteilnehmer nach Aufklärung keine Einwände gegen seine Teilnahme an der klinischen Prüfung erhebt.

▼B

(3) Die Einwilligung nach Aufklärung kann mit Hilfe der vereinfachten Verfahren gemäß Absatz 2 eingeholt werden, wenn alle folgenden Voraussetzungen erfüllt sind:

a) die vereinfachten Verfahren zur Einholung der Einwilligung nach Aufklärung stehen in Einklang mit dem Recht des betroffenen Mitgliedstaats;

b) die Methodik der klinischen Prüfung erfordert es, dass Gruppen von Prüfungsteilnehmern anstelle von einzelnen Prüfungsteilnehmern in einer klinischen Prüfung eingeteilt werden, um unterschiedliche Prüfpräparate verabreicht zu bekommen;

c) bei der klinischen Prüfung handelt es sich um eine minimalinterventionelle klinische Prüfung und die bereits zugelassenen Prüfpräparate werden gemäß den Bedingungen der Zulassung verwendet;

d) außer der Standardbehandlung der betroffenen Prüfungsteilnehmer werden keine Interventionen vorgenommen;

e) im Prüfplan werden die Gründe dafür angegeben, dass die Einwilligung nach Aufklärung mit Hilfe der vereinfachten Verfahren eingeholt wird, und es wird beschrieben, in welchem Umfang und auf welchem Wege die Prüfungsteilnehmer aufgeklärt werden.

(4) Der Prüfer dokumentiert alle Fälle, in denen Prüfungsteilnehmer die Teilnahme verweigern bzw. beenden, und stellt sicher, dass keine Daten für die klinische Prüfung von Prüfungsteilnehmern erhoben werden, die die Teilnahme an der klinischen Prüfung verweigert haben oder ihre Teilnahme daran beendet haben.

Artikel 31

Klinische Prüfungen mit nicht einwilligungsfähigen Prüfungsteilnehmern

(1) Nicht einwilligungsfähige Prüfungsteilnehmer dürfen, sofern sie ihre Einwilligung nach Aufklärung nicht vor Verlust ihrer Einwilligungsfähigkeit erteilt oder sie diese verweigert haben, nur dann an klinischen Prüfungen teilnehmen, wenn außer den in Artikel 28 aufgeführten Voraussetzungen auch alle folgenden Voraussetzungen erfüllt sind:

a) Es wurde eine Einwilligung nach Aufklärung ihres gesetzlichen Vertreters eingeholt;

b) der nicht einwilligungsfähige Prüfungsteilnehmer hat die Informationen gemäß Artikel 29 Absatz 2 in einer Form erhalten, die seiner Fähigkeit, diese zu begreifen, angemessen ist;

c) der ausdrückliche Wunsch eines nicht einwilligungsfähigen Prüfungsteilnehmers, der in der Lage ist, sich eine Meinung zu bilden und die in Artikel 29 Absatz 2 genannten Informationen zu beurteilen, die Teilnahme an der klinischen Prüfung zu verweigern oder seine Teilnahme daran zu irgendeinem Zeitpunkt zu beenden, wird vom Prüfer beachtet;

d) über eine Entschädigung für Ausgaben und Einkommensausfälle, die sich direkt aus der Teilnahme an der klinischen Prüfung ergeben, hinaus gibt es für die Prüfungsteilnehmer oder ihre gesetzlichen Vertreter keine finanziellen oder anderweitigen Anreize;

e) die klinische Prüfung ist im Hinblick auf nicht einwilligungsfähige Prüfungsteilnehmer unerlässlich und Daten von vergleichbarer Aussagekraft können nicht im Rahmen klinischer Prüfungen an einwilligungsfähigen Personen oder mit anderen Forschungsmethoden gewonnen werden;

f) die klinische Prüfung steht im direkten Zusammenhang mit einem klinischen Zustand, unter dem der Prüfungsteilnehmer leidet;

g) es gibt wissenschaftliche Gründe für die Erwartung, dass die Teilnahme an der klinischen Prüfung

▼B

i) einen direkten Nutzen für den nicht einwilligungsfähigen Prüfungsteilnehmer zur Folge haben wird, der die Risiken und Belastungen überwiegt, oder

ii) Nutzen für die repräsentierte Bevölkerungsgruppe, zu der der betroffene nicht einwilligungsfähige Prüfungsteilnehmer gehört, zur Folge haben wird, sofern die klinische Prüfung im direkten Zusammenhang mit dem lebensbedrohlichen oder zu Invalidität führenden klinischen Zustand steht, unter dem der Prüfungsteilnehmer leidet, und sofern die Prüfung den betroffenen nicht einwilligungsfähigen Prüfungsteilnehmer im Vergleich zur Standardbehandlung seiner Krankheit nur einem minimalen Risiko und einer minimalen Belastung aussetzt.

(2) Absatz 1 Buchstabe g Ziffer ii lässt mögliche strengere nationale Regelungen unberührt, die die Durchführung derartiger klinischer Prüfungen an nicht einwilligungsfähigen Prüfungsteilnehmern verbieten, wenn keine wissenschaftlichen Gründe vorliegen, die erwarten lassen, dass eine Teilnahme an der klinischen Prüfung einen direkten Nutzen für den Prüfungsteilnehmer zur Folge hat, der die Risiken und Belastungen einer Teilnahme an der Prüfung überwiegt.

(3) Der Prüfungsteilnehmer wird so weit wie möglich in den Einwilligungsprozess einbezogen.

Artikel 32

Klinische Prüfungen mit Minderjährigen

(1) Klinische Prüfungen mit Minderjährigen dürfen nur dann durchgeführt werden, wenn zusätzlich zu den in Artikel 28 aufgeführten Voraussetzungen auch alle folgenden Voraussetzungen erfüllt sind:

a) ihr gesetzlicher Vertreter hat eine Einwilligung nach Aufklärung erteilt;

b) die Minderjährigen haben von im Umgang mit Minderjährigen erfahrenen oder entsprechend ausgebildeten Prüfern oder Mitgliedern des Prüfungsteams die Informationen gemäß Artikel 29 Absatz 2 über die Prüfung, ihre Risiken und ihre Vorteile in einer ihrem Alter und ihrer geistigen Reife entsprechenden Weise erhalten;

c) der ausdrückliche Wunsch eines Minderjährigen, der in der Lage ist, sich eine eigene Meinung zu bilden und die Informationen nach Artikel 29 Absatz 2 zu beurteilen, die Teilnahme an der klinischen Prüfung zu verweigern oder seine Teilnahme daran zu irgendeinem Zeitpunkt zu beenden, wird vom Prüfer respektiert;

d) über eine Entschädigung für Ausgaben und Einkommensausfälle, die sich direkt aus der Teilnahme an der klinischen Prüfung ergeben, hinaus gibt es für den Prüfungsteilnehmer oder seinen gesetzlichen Vertreter keine finanziellen oder anderweitigen Anreize;

e) Ziel der klinischen Prüfung ist die Erforschung von Behandlungen für einen klinischen Zustand, das nur Minderjährige betrifft, oder die klinische Prüfung ist zur Bestätigung von im Rahmen klinischer Prüfungen an einwilligungsfähigen Personen oder mittels anderer Forschungsmethoden gewonnener Daten in Bezug auf Minderjährige unerlässlich;

f) die klinische Prüfung steht entweder unmittelbar im Zusammenhang mit dem klinischen Zustand, unter dem der betroffene Minderjährige leidet, oder kann aufgrund ihrer Beschaffenheit nur mit Minderjährigen durchgeführt werden;

g) es gibt wissenschaftliche Gründe für die Erwartung, dass die Teilnahme an der klinischen Prüfung:

▼B

i) einen direkten Nutzen für den betroffenen Minderjährigen zur Folge haben wird, der die Risiken und Belastungen überwiegt, oder

ii) einen Nutzen für die Bevölkerungsgruppe, zu der der betroffene Minderjährige gehört, zur Folge haben wird und der betroffene Minderjährige im Vergleich zur Standardbehandlung seiner Krankheit durch die klinische Prüfung nur einem minimalen Risiko und einer minimalen Belastung ausgesetzt wird.

(2) Der Minderjährige wird seinem Alter und seiner geistigen Reife entsprechend in den Prozess der Einwilligung nach Aufklärung einbezogen.

(3) Hat der Minderjährige während der klinischen Prüfung gemäß dem Recht des betroffenen Mitgliedstaats die rechtliche Fähigkeit zur Einwilligung nach Aufklärung erreicht, so muss seine ausdrückliche Einwilligung nach Aufklärung eingeholt werden, bevor dieser Prüfungsteilnehmer die Teilnahme an der klinischen Prüfung weiterführen kann.

Artikel 33

Klinische Prüfungen mit schwangeren oder stillenden Frauen

Klinische Prüfungen mit schwangeren oder stillenden Frauen dürfen nur durchgeführt werden, wenn zusätzlich zu den in Artikel 28 genannten Voraussetzungen folgende Bedingungen erfüllt sind:

a) Die klinische Prüfung hat unter Umständen einen direkten Nutzen für die betroffene schwangere oder stillende Frau oder ihren Embryo oder Fötus oder ihr Kind nach der Geburt zur Folge, der die Risiken und Belastungen einer Teilnahme an der Prüfung überwiegt, oder

b) wenn eine derartige klinische Prüfung keinen direkten Nutzen für die betroffene schwangere oder stillende Frau oder ihren Embryo, ihren Fötus oder ihr Kind nach der Geburt zur Folge hat, kann sie nur durchgeführt werden, wenn

   i) durch eine klinische Prüfung mit Frauen, die nicht schwanger sind oder nicht stillen, keine vergleichbaren Ergebnisse gewonnen werden können;

   ii) die klinische Prüfung dazu beiträgt, Ergebnisse zu gewinnen, die für schwangere oder stillende Frauen oder für Frauen im Zusammenhang mit der Fortpflanzung oder für andere Embryonen, Föten oder Kinder von Nutzen sein können, und

   iii) sie für die betroffene schwangere oder stillende Frau, den Embryo, den Fötus oder das Kind nach der Geburt nur ein minimales Risiko birgt und nur eine minimale Belastung darstellt;

c) bei Forschungsvorhaben mit stillenden Frauen wird in besonderem Maße dafür Sorge getragen, dass eine Beeinträchtigung der Gesundheit des Kindes ausgeschlossen ist, und

d) über eine Entschädigung für Ausgaben und Einkommensausfälle, die sich direkt aus der Teilnahme an der klinischen Prüfung ergeben, hinaus gibt es für die Prüfungsteilnehmerin keine finanziellen oder anderweitigen Anreize.

Artikel 34

Zusätzliche nationale Maßnahmen

Die Mitgliedstaaten können zusätzliche Maßnahmen beibehalten, die Personen betreffen, die einen Pflichtwehrdienst ableisten, Personen, denen die Freiheit entzogen wurde, Personen, die aufgrund einer gerichtlichen Entscheidung nicht an einer klinischen Prüfung teilnehmen dürfen, und Personen, die in einem Pflegeheim untergebracht sind.

▼B

Artikel 35

Klinische Prüfungen in Notfällen

(1) Abweichend von Artikel 28 Absatz 1 Buchstaben b, und c, Artikel 31 Absatz 1 Buchstaben a und b und von Artikel 32 Absatz 1 Buchstaben a und b kann die Einwilligung nach Aufklärung zur Teilnahme an einer klinischen Prüfung erst eingeholt werden und können die entsprechenden Informationen über die klinische Prüfung zur Verfügung gestellt werden, nachdem die Entscheidung getroffen wurde, den Prüfungsteilnehmer in die klinische Prüfung einzubeziehen, sofern diese Entscheidung zu dem Zeitpunkt der ersten Intervention mit dem Prüfungsteilnehmer gemäß dem Prüfbericht für diese klinische Prüfung getroffen wurde und alle folgenden Voraussetzungen erfüllt sind:

a) aufgrund der Dringlichkeit der Situation, die sich aus einem plötzlichen lebensbedrohlichen oder einem anderen plötzlichen schwerwiegenden Gesundheitszustand ergibt, ist der Prüfungsteilnehmer nicht in der Lage, im Voraus eine Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen und Informationen über die klinische Prüfung zu erhalten;

b) es gibt wissenschaftliche Gründe für die Erwartung, dass die Teilnahme des Prüfungsteilnehmers an der klinischen Prüfung unter Umständen einen direkten klinisch relevanten Nutzen für den Prüfungsteilnehmer zur Folge hat, mit dem eine nachweisbare gesundheitsbezogene Verbesserung erreicht wird, die das Leiden des Prüfungsteilnehmers lindert und/oder seine Gesundheit verbessert, oder mit dem die Diagnose seiner Krankheit ermöglicht wird;

c) es ist nicht möglich, innerhalb der für die Behandlung zur Verfügung stehenden Zeit im Vorfeld dem gesetzlichen Vertreter alle Informationen bereitzustellen und eine vorherige Einwilligung nach Aufklärung von diesem einzuholen;

d) der Prüfer bescheinigt, dass der Prüfungsteilnehmer nach seiner Kenntnis zuvor keine Einwände gegen die Teilnahme an der klinischen Prüfung geäußert hat;

e) die klinische Prüfung steht in direktem Zusammenhang mit dem klinischen Zustand des Prüfungsteilnehmers, das die Einholung der Einwilligung nach Aufklärung des Prüfungsteilnehmers oder seines gesetzlichen Vertreters nach Aufklärung und die Bereitstellung der Informationen innerhalb der für die Behandlung zur Verfügung stehenden Zeit unmöglich macht, und die klinische Prüfung kann aufgrund ihrer Art ausschließlich in Notfallsituationen durchgeführt werden;

f) die klinische Prüfung ist im Vergleich zur Standardbehandlung seiner Krankheit nur ein minimales Risiko und eine minimale Belastung für den Prüfungsteilnehmer.

(2) Nach einer Intervention gemäß Absatz 1 wird die Einwilligung nach Aufklärung gemäß Artikel 29 für die weitere Teilnahme des Prüfungsteilnehmers an der klinischen Prüfung eingeholt und die Informationen werden zu folgenden Bedingungen bereitgestellt:

a) Für nicht einwilligungsfähige Personen und Minderjährige wird die Einwilligung nach Aufklärung unverzüglich von dem Prüfer bei ihrem gesetzlichen Vertreter eingeholt; die in Artikel 29 Absatz 2 genannten Informationen werden dem Prüfungsteilnehmer und seinem gesetzlichen Vertreter so bald wie möglich übergeben.

b) Für andere Prüfungsteilnehmer wird die Einwilligung nach Aufklärung unverzüglich von dem Prüfer beim Prüfungsteilnehmer oder beim seinem gesetzlichen Vertreter eingeholt, je nachdem, welche Einwilligung zuerst eingeholt werden kann; die in Artikel 29 Absatz 2 genannten Informationen werden dem Prüfungsteilnehmer oder dem gesetzlichen Vertreter, je nachdem, was zuerst möglich ist, so bald wie möglich übergeben.

▼B

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

(3) Erteilt der Prüfungsteilnehmer oder gegebenenfalls sein gesetzlicher Vertreter seine Einwilligung nicht, wird er davon in Kenntnis gesetzt, dass er das Recht hat, der Nutzung von Daten, die im Rahmen der klinischen Prüfung gewonnen wurden, zu widersprechen.

KAPITEL VI

BEGINN, ENDE, VORÜBERGEHENDE UNTERBRECHUNG UND VORZEITIGER ABBRUCH EINER KLINISCHEN PRÜFUNG

Artikel 36

Mitteilung über den Beginn einer klinischen Prüfung und das Ende der Rekrutierung von Prüfungsteilnehmern

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

Diese Mitteilung erfolgt innerhalb von 15 Tagen ab dem Beginn der klinischen Prüfung in dem betreffenden Mitgliedstaat.

(2) Der Sponsor unterrichtet jeden betroffenen Mitgliedstaat über das EU-Portal von der ersten Visite des ersten Prüfungsteilnehmers in dem betreffenden Mitgliedstaat.

Diese Mitteilung erfolgt innerhalb von 15 Tagen ab der ersten Visite des ersten Prüfungsteilnehmers in dem betreffenden Mitgliedstaat.

(3) Der Sponsor unterrichtet jeden betroffenen Mitgliedstaat über das EU-Portal darüber, wann er die Rekrutierung von Prüfungsteilnehmern für eine klinische Prüfung in dem betreffenden Mitgliedstaat beendet.

Diese Mitteilung erfolgt innerhalb von 15 Tagen ab der Beendigung der Rekrutierung von Prüfungsteilnehmern. Wird erneut mit der Rekrutierung von Prüfungsteilnehmern begonnen, gilt Absatz 1.

Artikel 37

Ende der klinischen Prüfung, vorübergehende Unterbrechung und vorzeitiger Abbruch der klinischen Prüfung und Einreichung von Ergebnissen

(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 ab der Beendigung der klinischen Prüfung in dem betreffenden Mitgliedstaat.

(2) Der Sponsor unterrichtet jeden betroffenen Mitgliedstaat über das EU-Portal von dem Ende der klinischen Prüfung in allen betroffenen Mitgliedstaaten.

Diese Mitteilung erfolgt innerhalb von 15 Tagen ab der Beendigung der klinischen Prüfung in dem letzten der betroffenen Mitgliedstaaten.

▼B

(3) Der Sponsor unterrichtet jeden betroffenen Mitgliedstaat über das EU-Portal vom Ende einer klinischen Prüfung in allen betroffenen Mitgliedstaaten und in allen Drittländern, in denen die klinische Prüfung durchgeführt wurde.

Diese Mitteilung erfolgt innerhalb von 15 Tagen ab der Beendigung der klinischen Prüfung im letzten der betroffenen Mitgliedstaaten und Drittländer, in denen die klinische Prüfung durchgeführt wurde.

(4) Unabhängig vom Ergebnis der klinischen Prüfung übermittelt der Sponsor innerhalb eines Jahres ab dem Ende der klinischen Prüfung in allen betroffenen Mitgliedstaaten eine Zusammenfassung der Ergebnisse der klinischen Prüfung an die EU-Datenbank. Der Inhalt dieser Zusammenfassung ist in Anhang IV dargelegt.

Dieser ist eine Zusammenfassung angefügt, die in einer für Laien verständlichen Weise formuliert ist. Der Inhalt dieser Zusammenfassung ist in Anhang V dargelegt.

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

Wenn die klinische Prüfung dazu dienen sollte, eine Zulassung für ein Prüfpräparat zu erhalten, übermittelt der Antragsteller für die Zulassung des Prüfpräparats innerhalb von 30 Tagen ab dem Tag, an dem die Zulassung erteilt wurde, das Verfahren zur Erteilung der Zulassung beendet wurde oder der Antragsteller den Antrag auf eine Zulassung zurückgezogen hat, neben der Zusammenfassung der Ergebnisse auch den Studienabschlussbericht an die EU-Datenbank.

Wenn der Sponsor beschließt, Rohdaten freiwillig zur gemeinsamen Nutzung zur Verfügung zu stellen, erarbeitet die Kommission Leitlinien für das Format und die Freigabe dieser Daten.

(5) Bei einer vorübergehenden Aussetzung einer klinischen Prüfung in allen betroffenen Mitgliedstaaten aus Gründen, die sich nicht auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis auswirken, unterrichtet der Sponsor jeden betroffenen Mitgliedstaat über das EU-Portal hierüber.

Diese Mitteilung erfolgt innerhalb von 15 Tagen ab der vorübergehenden Aussetzung der klinischen Prüfung in allen betroffenen Mitgliedstaaten. Sie enthält auch die Gründe für diese Maßnahme.

(6) Wenn eine gemäß Absatz 5 vorübergehend ausgesetzte klinische Prüfung wieder aufgenommen wird, setzt der Sponsor jeden der betroffenen Mitgliedstaaten durch das EU-Portal hiervon in Kenntnis.

Diese Mitteilung erfolgt innerhalb von 15 Tagen ab der Wiederaufnahme der vorübergehend ausgesetzten klinischen Prüfung in allen betroffenen Mitgliedstaaten.

(7) Bei klinischen Prüfungen, die vorübergehend ausgesetzt und nicht innerhalb von zwei Jahren wieder aufgenommen werden, gilt der Tag des Ablaufs dieser Frist oder der Tag der Entscheidung des Sponsors darüber, die klinische Prüfung nicht wieder aufzunehmen, als Ende der klinischen Prüfung, je nachdem, welcher Zeitpunkt zuerst eintritt. Wird eine klinische Prüfung vorzeitig abgebrochen, gilt der Tag des Abbruchs als Ende der klinischen Prüfung.

▼B

Bei einem vorzeitigen Abbruch der klinischen Prüfung aus Gründen, die sich nicht auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis auswirken, benachrichtigt der Sponsor jeden betroffenen Mitgliedstaat über das EU-Portal über die Gründe für diese Maßnahme und gegebenenfalls über die Nachsorgemaßnahmen für die Prüfungsteilnehmer.

(8) Unbeschadet des Absatzes 4 ist für klinische Prüfungen, in deren Prüfplan eine Frist für eine Zwischenanalyse der Daten vor dem Ende der gesamten klinischen Prüfung festgelegt ist und für die die Daten vorliegen, die Zusammenfassung dieser Daten innerhalb eines Jahres nach Ablauf der Frist für eine Zwischenanalyse der Daten bei der EU-Datenbank zu übermitteln.

Artikel 38

Vorübergehende Unterbrechung oder vorzeitiger Abbruch durch den Sponsor aus Gründen der Sicherheit der Prüfungsteilnehmer

(1) Eine vorübergehende Unterbrechung oder ein vorzeitiger Abbruch einer klinischen Prüfung aufgrund einer Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses wird für die Zwecke dieser Verordnung den betroffenen Mitgliedstaaten über das EU-Portal mitgeteilt.

Diese Mitteilung erfolgt unverzüglich, jedoch spätestens 15 Tage ab dem Tag der vorübergehenden Unterbrechung oder des vorzeitigen Abbruchs. Sie enthält die Gründe für diese Maßnahme und benennt die Nachsorgemaßnahmen.

(2) Eine Wiederaufnahme der klinischen Prüfung nach einer vorübergehenden Unterbrechung gemäß Absatz 1 gilt als wesentliche Änderung, die an das Genehmigungsverfahren gemäß Kapitel III geknüpft ist.

Artikel 39

Aktualisierung des Inhalts der Zusammenfassung der Ergebnisse und Zusammenfassung für Laien

Der Kommission wird die Befugnis übertragen, gemäß Artikel 89 zur Anpassung der Anhänge IV und V an den technischen Fortschritt und die Entwicklung der internationalen Regelungen im Bereich klinischer Prüfungen, an denen die Union oder die Mitgliedstaaten beteiligt sind, delegierte Rechtsakte zu erlassen.

KAPITEL VII

SICHERHEITSBERICHTERSTATTUNG IM RAHMEN EINER KLINISCHEN PRÜFUNG

Artikel 40

Elektronische Datenbank für die Sicherheitsberichterstattung

(1) Von der gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eingerichteten Europäischen Arzneimittel-Agentur (im Folgenden „die Agentur“) wird eine elektronische Datenbank für die Berichterstattung gemäß den Artikeln 42 und 43 eingerichtet und unterhalten. Diese Datenbank ist ein Modul der in Artikel 24 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 genannten Datenbank (im Folgenden „EudraVigilance-Datenbank“).

▼B

(2) Die Agentur erstellt in Zusammenarbeit mit den Mitgliedstaaten ein strukturiertes internetgestütztes Standardformular, mit dem die Sponsoren mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen an die in Absatz 1 genannte Datenbank melden können.

Artikel 41

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

(1) Der Prüfer zeichnet alle unerwünschten Ereignisse oder abnormen Laborwerte auf, die im Prüfplan als kritisch für die Sicherheitsbewertung bezeichnet sind, dokumentiert sie und meldet sie an den Sponsor gemäß den Berichtspflichten und innerhalb der im Prüfplan angegebenen Fristen.

(2) Der Prüfer zeichnet alle unerwünschten Ereignisse auf und dokumentiert sie, außer wenn im Prüfbericht etwas anderes vorgesehen ist. Der Prüfer meldet dem Sponsor alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die bei den von ihm im Rahmen der klinischen Prüfung behandelten Prüfungsteilnehmern auftreten, außer wenn im Prüfbericht etwas anderes vorgesehen ist.

Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse meldet der Prüfer dem Sponsor unverzüglich, jedoch spätestens innerhalb von 24 Stunden, nachdem er von den Ereignissen erfahren hat, sofern im Prüfplan für bestimmte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse keine unverzügliche Meldung vorgesehen ist. Gegebenenfalls übermittelt der Prüfer dem Sponsor einen Folgebericht, der es dem Sponsor ermöglicht einzuschätzen, ob sich das schwerwiegende unerwünschte Ereignis auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis der klinischen Prüfung auswirkt.

(3) Der Sponsor führt genaue Aufzeichnungen über alle ihm vom Prüfer gemeldeten unerwünschten Ereignisse.

(4) Erlangt der Prüfer Kenntnis von einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis, das nach dem Abschluss der klinischen Prüfung bei einem der von ihm behandelten Prüfungsteilnehmer eingetreten ist und das mutmaßlich in einem ursächlichen Verhältnis zu dem Prüfpräparat steht, meldet er dies unverzüglich dem Sponsor.

Artikel 42

Meldung mutmaßlicher unerwarteter schwerwiegender Nebenwirkungen durch den Sponsor an die Agentur

(1) Der Sponsor einer klinischen Prüfung, die in wenigstens einem Mitgliedstaat durchgeführt wird, meldet unverzüglich elektronisch alle relevanten Informationen zu den folgenden mutmaßlichen unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen an die in Artikel 40 Absatz 1 genannte Datenbank:

a) alle mutmaßlichen unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen von Prüfpräparaten, die während dieser klinischen Prüfung auftreten, unabhängig davon, ob die mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung in einer Prüfstelle in der Union oder in einem Drittland aufgetreten ist;

b) alle mutmaßlichen unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen im Zusammenhang mit demselben, in einem Prüfpräparat, das bei der klinischen Prüfung verwendet wird, enthaltenen Wirkstoff, ungeachtet seiner Darreichungsform und der geprüften Dosierung oder Indikation, die während einer klinischen Prüfung auftreten, die ausschließlich in einem Drittland stattfindet, sofern diese klinische Prüfung:

▼B

i) unter der Verantwortung dieses Sponsors erfolgt oder

ii) unter der Verantwortung eines anderen Sponsors erfolgt, der entweder zu demselben Mutterunternehmen wie der Sponsor der klinischen Prüfung gehört oder der gemeinsam mit dem Sponsor der klinischen Prüfung auf der Grundlage einer förmlichen Vereinbarung ein Arzneimittel entwickelt. In diesem Zusammenhang werden die Lieferung des Prüfpräparats oder die Übermittlung von Informationen über Sicherheitsfragen an einen potenziellen künftigen Zulassungsinhaber nicht als gemeinsame Entwicklung betrachtet; und

c) alle mutmaßlichen unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen von Prüfpräparaten, die bei einem der Prüfungsteilnehmer auftreten, die der Sponsor nach dem Abschluss der klinischen Prüfung feststellt oder von denen er erst dann Kenntnis erlangt.

(2) Die Frist, innerhalb deren der Sponsor der Agentur mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen zu melden hat, hängt von der Schwere der Nebenwirkung ab und ist folgende:

a) bei tödlichen oder lebensbedrohlichen mutmaßlichen unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen unverzüglich, und jedenfalls spätestens sieben Tage, nachdem der Sponsor von der Nebenwirkung Kenntnis erlangt hat;

b) bei nicht tödlichen oder nicht lebensbedrohlichen mutmaßlichen unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen spätestens 15 Tage, nachdem der Sponsor von der Nebenwirkung Kenntnis erlangt hat;

c) bei mutmaßlichen unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen, die anfangs für nicht tödlich oder nicht lebensbedrohlich gehalten wurden, sich später aber als tödlich oder lebensbedrohlich erwiesen haben, unverzüglich, und jedenfalls spätestens sieben Tage, nachdem der Sponsor Kenntnis davon erlangt hat, dass es sich um eine tödliche oder lebensbedrohliche Nebenwirkung gehandelt hat.

Um eine zügige Meldung zu ermöglichen, kann der Sponsor gemäß Anhang III Abschnitt 2.4 erforderlichenfalls zunächst eine unvollständige Meldung übermitteln und dieser dann die vollständige Meldung folgen lassen.

(3) Ist es dem Sponsor aufgrund des Mangels an Ressourcen unmöglich, seine Meldung direkt in die in Artikel 40 Absatz 1 genannte Datenbank einzugeben, und hat er die Zustimmung des betroffenen Mitgliedstaats erlangt, kann er seine Meldung dem Mitgliedstaat, in dem die mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung aufgetreten ist, übermitteln. Der Mitgliedstaat meldet die mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung gemäß Absatz 1 des vorliegenden Artikels.

Artikel 43

Jährliche Berichterstattung durch den Sponsor an die Agentur

(1) Für alle Prüfpräparate außer Placebos übermittelt der Sponsor der Agentur jährlich über die in Artikel 40 Absatz 1 genannte Datenbank einen Bericht zur Sicherheit jedes Prüfpräparats, das in einer klinischen Prüfung, deren Sponsor er ist, verwendet wird

(2) Wenn bei einer klinischen Prüfung mehrere Prüfpräparate verwendet werden, kann der Sponsor, falls dies im Prüfplan vorgesehen ist, für alle bei dieser klinischen Prüfung eingesetzten Prüfpräparate einen einzigen Sicherheitsbericht übermitteln.

▼B

(3) Der in Absatz 1 genannte jährliche Bericht enthält nur zusammenfassende und anonymisierte Daten.

(4) Die Berichterstattungspflicht gemäß Absatz 1 beginnt mit dem Tag 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 44

Bewertung durch die Mitgliedstaaten

(1) Die Agentur leitet den betroffenen Mitgliedstaaten die gemäß den Artikeln 42 und 43 übermittelten Informationen auf elektronischem Wege weiter.

(2) Bei der Bewertung der Informationen gemäß den Artikeln 42 und 43 arbeiten die Mitgliedstaaten zusammen. Die Kommission kann im Wege von Durchführungsrechtsakten Vorschriften für diese Zusammenarbeit erstellen oder verändern. Diese Durchführungsrechtsakte werden gemäß dem in Artikel 88 Absatz 2 genannten Prüfverfahren erlassen.

(3) Die zuständige Ethik-Kommission wird bei der Bewertung der Informationen gemäß den Absätzen 1 und 2 einbezogen, wenn die Rechtsvorschriften des betroffenen Mitgliedstaats, dies vorsehen.

Artikel 45

Technische Aspekte

Anhang III enthält Hinweise zu den technischen Aspekten der Sicherheitsberichterstattung gemäß den Artikeln 41 bis 44. Sofern es zu einer Verbesserung des Schutzes der Prüfungsteilnehmer erforderlich ist, wird der Kommission die Befugnis übertragen, gemäß Artikel 89 in Bezug auf die Änderung von Anhang III zu folgenden Zwecken delegierte Rechtsakte zu erlassen:

a) zur Verbesserung der Informationen über die Sicherheit von Arzneimitteln;

b) zur Anpassung der technischen Anforderungen an den technischen Fortschritt;

c) zur Berücksichtigung der Entwicklung der internationalen Regelungen im Bereich der Sicherheitsanforderungen für klinische Prüfungen, die von Gremien gebilligt wurden, deren Mitglied die Union oder die Mitgliedstaaten sind.

Artikel 46

Berichterstattung in Bezug auf Hilfspräparate

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

▼B

KAPITEL VIII

DURCHFÜHRUNG EINER KLINISCHEN PRÜFUNG, ÜBERWACHUNG DURCH DEN SPONSOR, SCHULUNG UND ERFAHRUNG, HILFSPRÄPARATE

Artikel 47

Einhaltung des Prüfplans und der guten klinischen Praxis

Der Sponsor einer klinischen Prüfung und der Prüfer stellen sicher, dass die klinische Prüfung nach Maßgabe des Prüfplans und gemäß den Grundsätzen der guten klinischen Praxis durchgeführt wird.

Unbeschadet anderer Vorschriften des Unionsrechts oder Leitlinien der Kommission berücksichtigen der Sponsor und der Prüfer bei der Ausarbeitung des Prüfplans und bei der Anwendung dieser Verordnung und des Prüfplans ebenfalls in angemessener Weise die Qualitätsstandards und die ICH-Leitlinien zur guten klinischen Praxis.

Die Kommission macht die in Unterabsatz 2 genannten ausführlichen ICH-Leitlinien zur guten klinischen Praxis öffentlich zugänglich.

Artikel 48

Überwachung

Um zu überwachen, dass die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Prüfungsteilnehmer geschützt sowie die gemeldeten Daten verlässlich und belastbar sind und die Durchführung der klinischen Prüfung gemäß den Anforderungen der Verordnung erfolgt, überwacht der Sponsor die Durchführung der klinischen Prüfung in angemessener Weise. Der Sponsor legt Ausmaß und Art der Überwachung auf der Grundlage einer Bewertung fest, die sämtliche Merkmale der klinischen Prüfung und insbesondere folgende Merkmale berücksichtigt:

a) ob es sich bei der klinischen Prüfung um eine minimalinterventionelle klinische Prüfung handelt;

b) Ziele der klinischen Prüfung und angewandte Methodik und

c) Grad der Abweichung der Intervention von der normalen klinischen Praxis.

Artikel 49

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.

Andere an der klinischen Prüfung mitwirkenden Personen müssen durch Ausbildung, Fortbildung und Erfahrung zur Durchführung ihrer Tätigkeitausreichend qualifiziert sein.

▼B

Artikel 50

Eignung der Prüfstellen

Die Einrichtungen, in denen eine klinische Prüfung durchgeführt werden soll, müssen für die Durchführung einer klinischen Prüfung gemäß dieser Verordnung geeignet sein.

Artikel 51

Rückverfolgbarkeit, Lagerung, Rückgabe und Vernichtung von Prüfpräparaten

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

Unterabsatz 1 gilt auch für nicht zugelassene Hilfspräparate.

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

Artikel 52

Meldung schwerwiegender Verstöße

(1) Der Sponsor meldet den betroffenen Mitgliedstaaten einen schwerwiegenden Verstoß gegen diese Verordnung oder gegen den zu dem betreffenden Zeitpunkt geltenden Prüfplan über das EU-Portal unverzüglich, jedoch spätestens 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 die Rechte eines Prüfungsteilnehmers oder die Zuverlässigkeit und Belastbarkeit der im Rahmen der klinischen Prüfung gewonnenen Daten wahrscheinlich erheblich beeinträchtigt werden.

Artikel 53

Sonstige für die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer relevante Meldepflichten

(1) Der Sponsor meldet den betroffenen Mitgliedstaaten über das EU-Portal 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 42 handelt. Diese Unterrichtung erfolgt unverzüglich, jedoch spätestens 15 Tage, nachdem der Sponsor Kenntnis von diesem Ereignis erlangt hat.

(2) Der Sponsor übermittelt den betroffenen Mitgliedstaaten über das EU-Portal alle von Drittlandsbehörden erstellten Inspektionsberichte, die die klinische Prüfung betreffen. Auf Ersuchen eines betroffenen Mitgliedstaats legt der Sponsor eine Übersetzung des Berichts oder seiner Zusammenfassung in der Amtssprache der Union vor, die in dem Ersuchen genannt ist.

▼B

Artikel 54

Dringende Sicherheitsmaßnahmen

(1) Wird ein unerwartetes Ereignis voraussichtlich schwerwiegende Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis haben, ergreifen Sponsor und Prüfer geeignete dringende Sicherheitsmaßnahmen zum Schutz der Prüfungsteilnehmer.

(2) Der Sponsor unterrichtet über das EU-Portal die betroffenen Mitgliedstaaten über das Ereignis und die ergriffenen Maßnahmen.

Diese Unterrichtung erfolgt unverzüglich, jedoch spätestens sieben Tage, nachdem die Maßnahmen ergriffen wurden.

(3) Dieser Artikel lässt Kapitel III und VII unberührt.

Artikel 55

Prüferinformation

(1) Der Sponsor stellt dem Prüfer eine Prüferinformation zur Verfügung.

(2) Die Prüferinformation wird aktualisiert, wenn neue relevante Sicherheitsinformationen verfügbar werden, und wird mindestens einmal jährlich vom Sponsor überprüft.

Artikel 56

Aufzeichnung, Verarbeitung, Behandlung und Speicherung von Informationen

(1) Alle Daten zu einer klinischen Prüfung werden durch den Sponsor oder gegebenenfalls den Prüfer so aufgezeichnet, verarbeitet, behandelt und gespeichert, dass sie korrekt übermittelt, ausgelegt und überprüft werden können, wobei gleichzeitig die Vertraulichkeit der Unterlagen und der personenbezogenen Daten der Prüfungsteilnehmer gemäß dem geltenden Recht 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, insbesondere wenn die Verarbeitung die Übertragung über ein Netzwerk umfasst.

Artikel 57

Master File über die klinische Prüfung

Sponsor und Prüfer führen über die klinische Prüfung jeweils einen Master File. Der Master File der klinischen Prüfung enthält zu jeder Zeit die wesentlichen Dokumente über diese klinische Prüfung, die es ermöglichen, die Durchführung der klinischen Prüfung und die Qualität der gewonnenen Daten unter Berücksichtigung aller Merkmale der klinischen Prüfung — insbesondere etwa, ob diese minimalinterventionell ist — zu überprüfen. Der Master File ist ohne weiteres verfügbar und ist den Mitgliedstaaten unmittelbar auf Anforderung zugänglich.

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

▼B

Artikel 58

Archivierung des Master File über die klinische Prüfung

Soweit in anderen Rechtsvorschriften der Union nicht ein längerer Zeitraum vorgeschrieben ist, bewahren Prüfer und Sponsor den Inhalt ihres Master File nach Beendigung der klinischen Prüfung mindestens 25 Jahre lang auf. Die Patientenakten der Prüfungsteilnehmer werden jedoch gemäß dem nationalen Recht aufbewahrt.

Der Inhalt des Master Files wird so archiviert, dass sichergestellt ist, dass er ohne weiteres verfügbar ist und den zuständigen Behörden unmittelbar auf Anforderung zugänglich ist.

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 Archivierung 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 die gesamte in Unterabsatz 1 genannte Frist hinweg vollständig erhalten und lesbar bleibt.

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

Artikel 59

Hilfspräparate

(1) In einer klinischen Prüfung dürfen nur zugelassene Hilfspräparate zum Einsatz kommen.

(2) Absatz 1 gilt nicht, wenn es in der Union kein zugelassenes Hilfspräparat gibt oder wenn vom Sponsor billigerweise nicht erwartet werden kann, dass er ein zugelassenes Hilfspräparat verwendet. Eine diesbezügliche Rechtfertigung ist in den Prüfplan aufzunehmen.

(3) Die Mitgliedstaaten stellen sicher, dass nicht zugelassene Hilfspräparate zum Zweck ihrer Verwendung in einer klinischen Prüfung gemäß Absatz 2 in ihr Hoheitsgebiet eingeführt werden können.

KAPITEL IX

HERSTELLUNG UND EINFUHR VON PRÜFPRÄPARATEN UND HILFSPRÄPARATEN

Artikel 60

Geltungsbereich dieses Kapitels

Dieses Kapitel gilt für die Herstellung und die Einfuhr von Prüfpräparaten und Hilfspräparaten.

Artikel 61

Erlaubnis zur Herstellung und Einfuhr

(1) Für Herstellung und Einfuhr von Prüfpräparaten in der bzw. die Union ist eine Erlaubnis erforderlich.

▼M1

Für die Einfuhr von Prüfpräparaten aus anderen Teilen des Vereinigten Königreichs nach Nordirland und bis zum 31. Dezember 2024 nach Zypern, Irland und Malta ist jedoch keine Erlaubnis erforderlich, sofern alle folgenden Bedingungen erfüllt sind:

▼M1

a) Für die Prüfpräparate wurde entweder in der Union oder in anderen Teilen des Vereinigten Königreichs als Nordirland die Chargenfreigabe bescheinigt, um die Einhaltung der in Artikel 63 Absatz 1 genannten Anforderungen zu überprüfen;

b) die Prüfpräparate werden nur den Prüfungsteilnehmern in dem Mitgliedstaat zugänglich gemacht, in den diese Prüfpräparate eingeführt werden, oder, falls sie nach Nordirland eingeführt werden, nur den Prüfungsteilnehmern in Nordirland zugänglich gemacht.

▼B

(2) Um die in Absatz 1 genannte Erlaubnis 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 zumindest einer sachkundigen Person zurückgreifen können, die den in Artikel 49 Absätze 2 und 3 der Richtlinie 2001/83/EG genannten Qualifikationsvoraussetzungen entspricht (im Folgenden „sachkundige Person“).

(3) Der Antragsteller macht in seinem Antrag auf Erlaubnis Angaben zu den Arten und Darreichungsformen der von ihm hergestellten oder importierten Prüfpräparate, den Herstellungs- oder Importvorgängen, dem Herstellungsprozess, falls relevant, der Herstellungsstätte, an der die Prüfpräparate hergestellt werden sollen oder der Betriebsstätte in der Union, in die sie nach dem Import verbracht werden und genaue Angaben zur sachkundigen Person.

(4) Für die Herstellung- und Einfuhrerlaubnis gemäß Absatz 1 gelten die Artikel 42 bis 45 und Artikel 46 Buchstabe e der Richtlinie 2001/83/EG entsprechend.

(5) Absatz 1 gilt nicht für Folgendes:

a) Umetikettieren oder Umpacken, sofern diese Tätigkeiten in Krankenhäusern, Gesundheitszentren oder Kliniken von Apothekern oder anderen Personen, die in den betroffenen Mitgliedstaaten zur Durchführung solcher Verfahren berechtigt sind, durchgeführt werden und die Prüfpräparate ausschließlich zur Anwendung in Krankenhäusern, Gesundheitszentren oder Kliniken, die an derselben klinischen Prüfung in demselben Mitgliedstaat teilnehmen, bestimmt sind;

b) Zubereitung von radioaktiven Arzneimitteln, die als diagnostische Prüfpräparate verwendet werden, sofern dieses Verfahren 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 Krankenhäusern, Gesundheitszentren oder Kliniken, die an derselben klinischen Prüfung in demselben Mitgliedstaat teilnehmen, bestimmt sind;

c) Zubereitung von Arzneimitteln gemäß Artikel 3 Nummern 1 und 2 der Richtlinie 2001/83/EG für die Nutzung als Prüfpräparate, wenn diese Verfahren in Krankenhäusern, Gesundheitszentren oder Kliniken, die in den betroffenen Mitgliedstaaten zur Durchführung solcher Verfahren berechtigt sind, durchgeführt werden und die Prüfpräparate ausschließlich zur Anwendung in Krankenhäusern, Gesundheitszentren oder Kliniken, die an derselben klinischen Prüfung in demselben Mitgliedstaat teilnehmen, bestimmt sind.

(6) Die Mitgliedstaaten sorgen dafür, dass die in Absatz 5 genannten Tätigkeiten geeigneten und angemessenen Anforderungen zur Gewährleistung der Sicherheit der Prüfungsteilnehmer und der Zuverlässigkeit und Belastbarkeit der im Rahmen einer klinischen Prüfung gewonnenen Daten unterliegen. Die genannten Tätigkeiten werden durch regelmäßige Inspektionen von den Mitgliedstaaten kontrolliert.

▼B

Artikel 62

Zuständigkeiten der sachkundigen Person

(1) Die sachkundige Person stellt sicher, dass jede Charge von Prüfpräparaten, die in der Union hergestellt oder in die Union eingeführt wird, den in Artikel 63 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 63

Herstellung- und Einfuhr

(1) Prüfpräparate sind gemäß Herstellungsverfahren herzustellen, die die Qualität dieser Arzneimittel und damit die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer und die Zuverlässigkeit und Belastbarkeit der im Rahmen einer klinischen Prüfung erhobenen Daten gewährleisten (im Folgenden „gute Herstellungspraxis“). Der Kommission wird die Befugnis übertragen, gemäß Artikel 89 delegierte Rechtsakte zu erlassen, in denen unter Berücksichtigung der Sicherheit der Prüfungsteilnehmer, der Zuverlässigkeit und Belastbarkeit der im Rahmen einer klinischen Prüfung gewonnenen Daten, des technischen Fortschritts und der Entwicklungen internationaler Regelungen, an denen die Union oder die Mitgliedstaaten beteiligt sind, die Grundsätze und Leitlinien für die gute Herstellungspraxis und die Einzelheiten der Inspektion zur Gewährleistung der Qualität der Prüfpräparate festgelegt werden.

Außerdem erlässt die Kommission ausführliche Leitlinien, die im Einklang mit der guten Herstellungspraxis stehen, und veröffentlicht diese. Sie überprüft sie erforderlichenfalls, um dem technischen und wissenschaftlichen Fortschritt Rechnung zu tragen.

(2) Absatz 1 gilt nicht für die von Artikel 61 Absatz 5 erfassten Tätigkeiten.

(3) Prüfpräparate, die in die Union eingeführt werden, müssen unter Verwendung von Qualitätsstandards hergestellt worden sein, die den in Absatz 1 festgelegten mindestens gleichwertig sind.

(4) Die Mitgliedstaaten gewährleisten die Einhaltung der Vorschriften dieses Artikels durch Inspektionen.

Artikel 64

Veränderung zugelassener Prüfpräparate

Auf bereits zugelassene Prüfpräparate sind die Artikel 61, 62 und 63 nur anwendbar, wenn diese auf eine Art verändert werden, die nicht von der Zulassung abgedeckt ist.

Artikel 65

Herstellung von Hilfspräparaten

Ist ein Hilfspräparat nicht zugelassen, oder wird ein bereits zugelassenes Hilfspräparat verändert, ohne dass diese Veränderung durch die Zulassung abgedeckt ist, wird es unter Anwendung der guten Herstellungspraxis gemäß Artikel 63 Absatz 1 oder eines zumindest gleichwertigen Standards hergestellt, um eine geeignete Qualität sicherzustellen.

▼B

KAPITEL X

ETIKETTIERUNG

Artikel 66

Nicht zugelassene Prüfpräparate und nicht zugelassene Hilfspräparate

(1) Auf der äußeren Umhüllung und der Primärverpackung nicht zugelassener Prüfpräparate und nicht zugelassener 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) Angaben zur Verwendung des Arzneimittels.

(2) Die Angaben auf der äußeren Umhüllung und der Primärverpackung müssen die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer sowie die Zuverlässigkeit und Belastbarkeit der im Rahmen einer klinischen Prüfung gewonnenen Daten gewährleisten, aber auch dem Aufbau der klinischen 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.

Die Angaben auf der äußeren Umhüllung und der Primärverpackung müssen deutlich lesbar sein.

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

Artikel 67

Zugelassene Prüfpräparate und zugelassene Hilfspräparate

(1) Bereits zugelassene Prüf- und Hilfspräparate werden gemäß folgenden Vorschriften etikettiert:

a) gemäß Artikel 66 Absatz 1 oder

b) gemäß Titel V der Richtlinie 2001/83/EG.

(2) Ungeachtet des Absatzes 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 im Prüfplan festgehaltenen besonderen Umstände der klinischen Prüfung dies zur Gewährleistung der Sicherheit der Prüfungsteilnehmer und der Zuverlässigkeit und Belastbarkeit der im Rahmen einer klinischen Prüfung gewonnenen Daten erforderlich machen. Anhang VI Abschnitt C enthält eine Liste der auf der äußeren Umhüllung und der Primärverpackung in einem solchen Fall anzugebenden zusätzlichen Informationen.

Artikel 68

Als Prüfpräparate oder Hilfspräparate für die medizinische Diagnose verwendete radioaktive Arzneimittel

Auf radioaktive Arzneimittel, die als diagnostische Prüfpräparate oder als diagnostische Hilfspräparate verwendet werden, finden die Artikel 66 und 67 keine Anwendung.

▼B

Die in Unterabsatz 1 genannten Produkte sind so zu etikettieren, dass die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer und die Zuverlässigkeit und Belastbarkeit der im Rahmen der klinischen Prüfung gewonnenen Daten gewährleistet sind.

Artikel 69

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 70

Delegierte Rechtsakte

Der Kommission wird die Befugnis übertragen, gemäß Artikel 89 in Bezug auf die Änderung des Anhangs VI zur Gewährleistung der Sicherheit der Prüfungsteilnehmer und der Zuverlässigkeit und Belastbarkeit der im Rahmen einer klinischen Prüfung gewonnenen Daten oder zur Anpassung an den technischen Fortschritt delegierte Rechtsakte zu erlassen.

KAPITEL XI

SPONSOR UND PRÜFER

Artikel 71

Sponsor

Eine klinische Prüfung kann einen oder mehrere Sponsoren haben.

Jeder Sponsor kann seine Aufgaben in einem schriftlichen Vertrag 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, insbesondere in Bezug auf die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer und die Zuverlässigkeit und Belastbarkeit der im Rahmen einer klinischen Prüfung gewonnenen Daten.

Eine Person kann gleichzeitig Prüfer und Sponsor sein.

Artikel 72

Co-Sponsoring

(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 in einem schriftlichen Vertrag eine Aufteilung ihrer Verantwortlichkeiten vornehmen. Artikel 74 bleibt hiervon unberührt. 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 gemeinsam dafür verantwortlich, Folgendes zu benennen:

a) einen Sponsor, der für die Einhaltung der in den Kapiteln II und III festgelegten Verpflichtungen des Sponsors im Rahmen der Genehmigungsverfahren verantwortlich ist;

▼B

b) einen Sponsor, der als Kontaktstelle für sämtliche Fragen, die Prüfungsteilnehmer, Prüfer oder betroffene Mitgliedstaaten im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung haben, und für die Beantwortung dieser Fragen verantwortlich ist;

c) einen Sponsor, der für die Durchführung von gemäß Artikel 77 getroffenen Maßnahmen verantwortlich ist.

Artikel 73

Hauptprüfer

Ein Hauptprüfer stellt an einer Prüfstelle sicher, dass die klinische Prüfung den Anforderungen der Verordnung entspricht.

Der Hauptprüfer weist den Mitgliedern des Prüferteams ihre Aufgaben so zu, dass die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer sowie die Zuverlässigkeit und Belastbarkeit der im Rahmen der klinischen Prüfung in der Prüfstelle gewonnenen Daten nicht gefährdet werden.

Artikel 74

Rechtlicher Vertreter des Sponsors in der Union

(1) Ist der Sponsor einer klinischen Prüfung nicht in der Union niedergelassen, stellt er sicher, dass eine natürliche oder juristische Person als sein rechtlicher Vertreter in der Union niedergelassen ist. Dieser rechtliche Vertreter ist dafür verantwortlich, die Einhaltung der dem Sponsor aus dieser Verordnung erwachsenden Verpflichtungen sicherzustellen; die gesamte in dieser Verordnung vorgesehene Kommunikation mit dem Sponsor wird über diesen rechtlichen Vertreter abgewickelt. Jeglicher Kontakt mit diesem rechtlichen Vertreter gilt als direkte Kommunikation mit dem Sponsor.

(2) Die Mitgliedstaaten können auf die Anwendung von Absatz 1 bei klinischen Prüfungen, die ausschließlich auf ihrem Hoheitsgebiet oder auf ihrem Hoheitsgebiet und dem Hoheitsgebiet eines Drittstaats durchgeführt werden, verzichten, sofern sie sicherstellen, dass der Sponsor zumindest einen Ansprechpartner für diese klinische Prüfung auf ihrem Hoheitsgebiet benennt, über den die gesamte in dieser Verordnung vorgesehene Kommunikation mit dem Sponsor abgewickelt wird.

(3) In Bezug auf klinische Prüfungen, die in mehr als einem Mitgliedstaat durchgeführt werden, können alle betroffenen Mitgliedstaaten auf die Anwendung von Absatz 1 verzichten, sofern sie sicherstellen, dass der Sponsor zumindest einen Ansprechpartner für diese klinische Prüfung in der Union benennt, über den die gesamte in dieser Verordnung vorgesehene Kommunikation mit dem Sponsor abgewickelt wird.

Artikel 75

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.

▼B

KAPITEL XII

SCHADENSERSATZ

Artikel 76

Schadensersatz

(1) Die Mitgliedstaaten stellen sicher, dass Verfahren zur Entschädigung für jeden Schaden, der einem Prüfungsteilnehmer durch seine Teilnahme an einer klinischen Prüfung auf ihrem Hoheitsgebiet entsteht, in Form einer Versicherung oder einer Garantie oder ähnlichen Regelungen bestehen, die hinsichtlich ihres Zwecks gleichwertig sind und der Art und dem Umfang des Risikos entsprechen.

(2) Der Sponsor und der Prüfer wenden das Verfahren gemäß Absatz 1 in einer Weise an, die dem betroffenen Mitgliedstaat, in dem die klinische Prüfung durchgeführt wird, entspricht.

(3) Die Mitgliedstaaten verlangen vom Sponsor für minimalinterventionelle klinische Prüfungen keine zusätzliche Anwendung des Verfahrens gemäß Absatz 1, wenn alle Schäden, die einem Prüfungsteilnehmer aus der Verwendung des Prüfpräparats gemäß dem Prüfbericht dieser klinischen Prüfung auf dem Hoheitsgebiet dieses Mitgliedstaats entstehen könnten, durch das bereits vorhandene anwendbare Entschädigungssystem abgedeckt sind.

KAPITEL XIII

ÜBERWACHUNG DURCH DIE MITGLIEDSTAATEN, EU-INSPEKTIONEN UND KONTROLLEN

Artikel 77

Von den Mitgliedstaaten zu ergreifende Korrekturmaßnahmen

(1) Hat ein Mitgliedstaat berechtigte Gründe für die Annahme, dass die Anforderungen der Verordnung nicht mehr eingehalten werden, kann er auf seinem Hoheitsgebiet folgende Maßnahmen ergreifen:

a) Er kann die Genehmigung für die klinische Prüfung zurücknehmen;

b) er kann die klinische Prüfung aussetzen;

c) er kann den Sponsor dazu auffordern. jeden beliebigen Aspekt der klinischen Prüfung zu ändern.

(2) Bevor der betroffene Mitgliedstaat eine Maßnahme gemäß Absatz 1 ergreift, holt er — es sei denn, unverzügliches Handeln ist geboten — die Meinung des Sponsors und/oder des Prüfers ein. Diese Meinung muss innerhalb von sieben Tagen abgeben werden.

(3) Der betroffene Mitgliedstaat unterrichtet alle betroffenen Mitgliedstaaten über das EU-Portal unverzüglich, nachdem er eine Maßnahme gemäß Absatz 1 getroffen hat.

(4) Jeder betroffene Mitgliedstaat kann die anderen betroffenen Mitgliedstaaten konsultieren, bevor er eine der Maßnahmen gemäß Absatz 1 ergreift.

▼B

Artikel 78

Inspektionen durch die Mitgliedstaaten

(1) Die Mitgliedstaaten ernennen Inspektoren zur Durchführung von Inspektionen 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 seinem Hoheitsgebiet oder in einem Drittstaat 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) Nichtkommerzielle Sponsoren können von gegebenenfalls anfallenden Inspektionsgebühren befreit werden.

(5) Um die vorhandenen Ressourcen effizient zu nutzen und Doppelarbeit zu vermeiden, koordiniert die Agentur die Zusammenarbeit zwischen den betroffenen Mitgliedstaaten bei Inspektionen, die in Mitgliedstaaten oder in Drittländern durchgeführt werden, sowie bei Inspektionen, die im Rahmen eines Zulassungsantrags gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 durchgeführt werden.

(6) Nach einer Inspektion erstellt der Mitgliedstaat, unter dessen Verantwortung die Inspektion durchgeführt wurde, einen Inspektionsbericht. Der Mitgliedstaat macht den Inspektionsbericht der inspizierten Stelle sowie dem Sponsor der betreffenden klinischen Prüfung zugänglich und speist ihn über das EU-Portal in die EU-Datenbank ein.

(7) Die Kommission legt im Wege von Durchführungsrechtsakten die Einzelheiten der Inspektionsverfahren einschließlich der Anforderungen an Qualifikation und Schulung der Inspektoren fest. Diese Durchführungsrechtsakte werden gemäß dem in Artikel 88 Absatz 2 genannten Prüfverfahren erlassen.

Artikel 79

Kontrollen durch die Union

(1) Die Kommission kann Kontrollen durchführen, um Folgendes zu überprüfen:

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, Einführung und allgemeine Grundlagen, 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 5 dieser Verordnung gewährleistet.

(2) Die Kontrollen durch die Union gemäß Absatz 1 Buchstabe a werden in Zusammenarbeit mit den betroffenen Mitgliedstaaten organisiert.

Die Kommission erstellt in Zusammenarbeit mit den Mitgliedstaaten ein Programm für die Kontrollen durch die Union gemäß Absatz 1 Buchstaben b und c.

▼B

Die Kommission berichtet über die Ergebnisse jeder Kontrolle durch die Union. Diese Berichte enthalten gegebenenfalls Empfehlungen. Die Kommission übermittelt diese Berichte über das EU-Portal.

KAPITEL XIV

IT-INFRASTRUKTUR

Artikel 80

EU-Portal

Von der Agentur wird in Zusammenarbeit mit den Mitgliedstaaten und der Kommission ein Portal auf EU-Ebene eingerichtet und unterhalten, das als zentrale Anlaufstelle für die Übermittlung von Daten und Informationen im Zusammenhang mit klinischen Prüfungen gemäß dieser Verordnung dient. Das EU-Portal ist auf dem jeweils neuesten Stand der Technik und benutzerfreundlich, damit kein unnötiger Arbeitsaufwand entsteht.

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

Artikel 81

EU-Datenbank

(1) Von der Agentur wird in Zusammenarbeit mit den Mitgliedstaaten und der Kommission eine EU-Datenbank auf Unionsebene eingerichtet und unterhalten. Die Agentur gilt als für die EU-Datenbank verantwortliche Stelle und ist dafür verantwortlich, dass eine unnötige Doppelerfassung von Daten in dieser Datenbank und in den EU-Datenbanken EudraCT and EudraVigilance vermieden wird.

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

In der EU-Datenbank wird jede klinische Prüfung mit einer einzigen EU-Prüfungsnummer erfasst. Der Sponsor bezieht sich bei allen späteren Übermittlungen, die mit einer klinischen Prüfung in Verbindung stehen oder einen Bezug zu ihr aufweisen, auf diese EU-Prüfungsnummer.

(2) Die EU-Datenbank wird eingerichtet, um eine Zusammenarbeit der zuständigen Behörden der betroffenen Mitgliedstaaten in dem für die Anwendung dieser Verordnung erforderlichen Umfang zu ermöglichen sowie die Suche nach bestimmten klinischen Prüfungen zu gestatten. Außerdem soll die Kommunikation zwischen den Sponsoren und den betroffenen Mitgliedstaaten erleichtert werden, und Sponsoren sollen auf frühere darin gespeicherte Anträge auf Genehmigung einer klinischen Prüfung oder wesentliche Änderungen derselben verweisen können. Die Unionsbürger können über die Datenbank auch Zugriff auf klinische Informationen über Arzneimittel erhalten. Zu diesem Zweck werden alle in der EU-Datenbank enthaltenen Daten in einem Format dargestellt, das sich problemlos durchsuchen lässt, alle in Bezug zueinander stehenden Daten werden mittels der EU-Prüfungsnummer zusammengefasst, und in der EU-Datenbank und anderen von der Agentur verwalteten Datenbanken enthaltene in Bezug zueinander stehende Daten und Dokumente werden mittels Hyperlinks miteinander verknüpft.

(3) Die EU-Datenbank unterstützt die Aufzeichnung und Übermittlung sämtlicher Daten über Arzneimittel ohne Zulassung in der Union und über Stoffe ohne Zulassung als Bestandteil eines Arzneimittels in der Union an das in der Eudrovigilance-Datenbank enthaltenen Arzneimittelverzeichnis, die für die ständige Aktualisierung dieses Kompendiums erforderlich sind. Zu diesem Zweck und um es dem Sponsor zu ermöglichen, auf frühere Anträge Bezug zu nehmen, wird für jedes

▼B

Arzneimittel ohne Zulassung eine EU-Arzneimittelnummer ausgestellt, und es wird ein EU-Wirkstoffcode für jeden neuen Wirkstoff vergeben, der nicht früher als Bestandteil eines Arzneimittels in der Union zugelassen wurde. Dies geschieht vor oder während des Antrags auf Genehmigung der ersten klinischen Prüfung mit diesem gemäß dieser Verordnung vorgelegten Arzneimittel oder Wirkstoff. Diese Nummern werden bei allen späteren Anträgen auf klinische Prüfungen und diesbezüglichen wesentlichen Änderungen erwähnt.

Die gemäß Unterabsatz 1 übermittelten Daten über Arzneimittel und Stoffe entsprechen den Unionsstandards und den internationalen Standards für die Identifizierung von Arzneimitteln und Wirkstoffen. Soll in einer klinischen Prüfung ein Prüfpräparat, für das bereits eine Zulassung in der Union vorliegt, bzw. ein Wirkstoff, der Bestandteil eines in der Union zugelassenen Arzneimittels ist, verwendet wird, so ist bei dem Antrag auf diese klinische Prüfung auf die entsprechenden Nummern des Arzneimittels und des Wirkstoffs zu verweisen.

(4) Die EU-Datenbank ist der Öffentlichkeit zugänglich, mit Ausnahme der Daten und Informationen oder Teilen davon, die aus folgenden Gründen vertraulich behandelt werden müssen:

a) Schutz personenbezogener Daten gemäß der Verordnung (EG) Nr. 45/2001;

b) Schutz von Betriebs- oder Geschäftsgeheimnissen, insbesondere durch Berücksichtigung des Status der Zulassung des Arzneimittels, sofern kein übergeordnetes öffentliches Interesse an der Offenlegung besteht;

c) Schutz vertraulicher Mitteilungen zwischen Mitgliedstaaten bezüglich der Ausarbeitung des Bewertungsberichts;

d) Gewährleistung einer wirksamen Überwachung der Durchführung einer klinischen Prüfung durch die Mitgliedstaaten.

(5) Unbeschadet Absatz 4 sind in den Antragsunterlagen enthaltene Daten, sofern kein übergeordnetes öffentliches Interesse an einer Offenlegung besteht, nicht öffentlich zugänglich, bevor eine Entscheidung über die klinische Prüfung getroffen wurde.

(6) Personenbezogene Daten werden in der EU-Datenbank nur in dem Ausmaß gespeichert, wie es für die Zwecke von Absatz 2 erforderlich ist.

(7) Personenbezogene Daten der Prüfungsteilnehmer werden der Öffentlichkeit nicht zugänglich gemacht.

(8) Die Benutzerschnittstelle der EU-Datenbank steht in allen Amtssprachen der Union zur Verfügung.

(9) 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 Überwachung der klinischen Prüfung durch die betroffenen Mitgliedstaaten relevant sind.

(10) Die Agentur, 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 oder Löschung unrichtiger oder

▼B

unvollständiger Daten tatsächlich ausüben können. Die Agentur, die Kommission und die Mitgliedstaaten stellen in ihrem jeweiligen Zuständigkeitsbereich sicher, dass unrichtige oder unrechtmäßig verarbeitete Daten gemäß geltendem Recht gelöscht werden. Korrekturen und Löschungen von Daten werden schnellstmöglich, spätestens jedoch 60 Tage, nachdem die betroffene Person dies verlangt hat, vorgenommen.

Artikel 82

Funktionsfähigkeit des EU-Portals und der EU-Datenbank

(1) Die Agentur legt in Zusammenarbeit mit den Mitgliedstaaten und der Kommission die Funktionsmerkmale des EU-Portals und der EU-Datenbank sowie den Zeitrahmen für die entsprechende Umsetzung fest.

(2) Der Verwaltungsrat der Agentur unterrichtet die Kommission auf der Grundlage eines unabhängigen Prüfberichts, wenn er überprüft hat, dass das EU-Portal und die EU-Datenbank voll funktionsfähig sind und die Systeme die gemäß Absatz 1 festgelegten Funktionsmerkmale erfüllen.

(3) Wenn sich die Kommission vergewissert hat, dass die in Absatz 2 genannten Bedingungen erfüllt werden, veröffentlicht sie eine diesbezügliche Mitteilung im *Amtsblatt der Europäischen Union*.

KAPITEL XV

ZUSAMMENARBEIT DER MITGLIEDSTAATEN

Artikel 83

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 die in Absatz 1 genannte Kontaktstelle mit. Die Kommission veröffentlicht eine Liste der nationalen Kontaktstellen.

Artikel 84

Unterstützung durch die Agentur und die Kommission

Die Agentur wirkt bei der Zusammenarbeit der Mitgliedstaaten im Rahmen der Genehmigungsverfahren gemäß den Kapiteln II und III dieser Verordnung unterstützend mit, indem sie das EU-Portal und die EU-Datenbank in Einklang mit den bei der Umsetzung dieser Verordnung gemachten Erfahrungen fortlaufend aktualisiert.

Die Kommission wirkt bei der Zusammenarbeit der Mitgliedstaaten gemäß Artikel 44 Absatz 2 unterstützend mit.

Artikel 85

Koordinations- und Beratungsgruppe für klinische Prüfungen

(1) Hiermit wird eine Koordinations- und Beratungsgruppe für klinische Prüfungen (KBkP) eingesetzt, die aus den in Artikel 83 genannten nationalen Kontaktstellen besteht.

▼B

(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 84 Unterabsatz 2;

c) Ausarbeitung von Empfehlungen für Kriterien zur Auswahl eines berichterstattenden Mitgliedstaats.

(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. Der Inhalt der Tagesordnung wird auf Antrag der Kommission oder eines Mitgliedstaats festgelegt.

(5) Die Sekretariatsgeschäfte werden von der Kommission wahrgenommen.

(6) Die KBkP legt ihre Geschäftsordnung fest. Die Geschäftsordnung wird veröffentlicht.

KAPITEL XVI

GEBÜHREN

Artikel 86

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. Die Mitgliedstaaten können geringere Gebühren für nichtkommerzielle klinische Prüfungen festlegen.

Artikel 87

Einmalige Zahlung 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 88

Ausschussverfahren

(1) Die Kommission wird von dem Ständigen Ausschuss für Humanarzneimittel, der durch die Richtlinie 2001/83/EG eingesetzt wurde, unterstützt. Dieser Ausschuss ist ein Ausschuss im Sinne der Verordnung (EU) Nr. 182/2011.

(2) Wird auf diesen Absatz Bezug genommen, so gilt Artikel 5 der Verordnung (EU) Nr. 182/2011.

Gibt der Ausschuss keine Stellungnahme ab, so erlässt die Kommission den Durchführungsrechtsakt nicht und Artikel 5 Absatz 4 Unterabsatz 3 der Verordnung (EU) Nr. 182/2011 findet Anwendung.

▼B

Artikel 89

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, 39, 45, Artikel 63 Absatz 1 und Artikel 70 wird der Kommission für einen Zeitraum von fünf Jahren ab dem in Artikel 99 Unterabsatz 2 genannten Tag übertragen. Die Kommission erstellt spätestens sechs Monate vor Ablauf des Zeitraums von fünf Jahren einen Bericht über die Befugnisübertragung. Die Befugnisübertragung verlängert sich automatisch um Zeiträume gleicher Länge, es sei denn, das Europäische Parlament oder der Rat widersprechen einer solchen Verlängerung spätestens drei Monate vor Ablauf des jeweiligen Zeitraums.

(3) Die Befugnisübertragung gemäß den Artikeln 27, 39, 45, Artikel 63 Absatz 1 und Artikel 70 kann vom Europäischen Parlament oder vom Rat jederzeit widerrufen werden. Der Beschluss über den Widerruf beendet die Übertragung der in diesem Beschluss angegebenen Befugnisse. Er wird am Tag nach seiner Veröffentlichung im *Amtsblatt der Europäischen Union* oder zu einem im Beschluss über den Widerruf 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, 39, 45, Artikel 63 Absatz 1 und Artikel 70 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 haben 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 90

Besondere Anforderungen an spezielle Gruppen von Arzneimitteln

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, oder zur Schwangerschaftsunterbrechung eingesetzte Arzneimittel oder Arzneimittel, die Suchtstoffe im Sinne einschlägiger geltender internationaler Übereinkommen wie dem Einheits-Übereinkommen der Vereinten Nationen von 1961 über Suchtstoffe enthalten, untersagen oder beschränken. Die Mitgliedstaaten teilen der Kommission diese nationalen Rechtsvorschriften mit.

Es dürfen keine Prüfungen im Bereich der Gentherapie durchgeführt werden, die zu einer Veränderung der genetischen Keimbahnidentität der Prüfungsteilnehmer führen.

▼B

Artikel 91

Verhältnis zu anderer Gesetzgebung der Union

Diese Verordnung lässt die Richtlinie 97/43/Euratom des Rates ([1]), die Richtlinie 96/29/Euratom des Rates ([2]), die Richtlinie 2001/18/EG des Europäischen Parlaments und des Rates ([3]), die Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und des Rates ([4]), die Richtlinie 2002/98/EG des Europäischen Parlaments und des Rates ([5]), die Richtlinie 2010/53/EG des Europäischen Parlaments und des Rates ([6]) und die Richtlinie 2009/41/EG des Europäischen Parlaments und des Rates ([7]) unberührt.

Artikel 92

Kostenfreiheit der Prüfpräparate, sonstigen Produkte und Verfahren für den Prüfungsteilnehmer

Unbeschadet der Zuständigkeit der Mitgliedstaaten für die Festlegung ihrer Gesundheitspolitik sowie für die Organisation des Gesundheitswesens und die medizinische Versorgung sind die Kosten für Prüfpräparate, Hilfspräparate, für ihre Verabreichung eingesetzte Medizinprodukte und nach dem Prüfplan eigens erforderliche Verfahren nicht vom Prüfungsteilnehmer zu tragen, sofern das Recht des betroffenen Mitgliedstaats nichts anderes vorsieht.

Artikel 93

Datenschutz

(1) Bei der Verarbeitung personenbezogener Daten im Rahmen der Durchführung dieser Verordnung wenden die Mitgliedstaaten Richtlinie 95/46/EG an.

(2) Bei der Verarbeitung personenbezogener Daten durch die Kommission und die Agentur im Rahmen der Durchführung dieser Verordnung gilt die Verordnung (EG) Nr. 45/2001.

([1]) Richtlinie 97/43/Euratom des Rates vom 30. Juni 1997 über den Gesundheitsschutz von Personen gegen die Gefahren ionisierender Strahlung bei medizinischer Exposition und zur Aufhebung der Richtlinie 84/466/Euratom (ABl. L 180 vom 9.7.1997, S. 22).

([2]) Richtlinie 96/29/Euratom des Rates vom 13. Mai 1996 zur Festlegung der grundlegenden Sicherheitsnormen für den Schutz der Gesundheit der Arbeitskräfte und der Bevölkerung gegen die Gefahren durch ionisierende Strahlungen (ABl. L 159 vom 29.6.1996, S. 1).

([3]) Richtlinie 2001/18/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. März 2001 über die absichtliche Freisetzung genetisch veränderter Organismen in die Umwelt und zur Aufhebung der Richtlinie 90/220/EWG des Rates (ABl. L 106 vom 17.4.2001, S. 1).

([4]) Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Spende, Beschaffung, Testung, Verarbeitung, Konservierung, Lagerung und Verteilung von menschlichen Geweben und Zellen (ABl. L 102 vom 7.4.2004, S. 48).

([5]) Richtlinie 2002/98/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Januar 2003 zur Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Gewinnung, Testung, Verarbeitung, Lagerung und Verteilung von menschlichem Blut und Blutbestandteilen und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG (ABl. L 33 vom 8.2.2003, S. 30).

([6]) Richtlinie 2010/53/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 7. Juli 2010 über Qualitäts- und Sicherheitsstandards für zur Transplantation bestimmte menschliche Organe (ABl. L 207 vom 6.8.2010, S. 14).

([7]) Richtlinie 2009/41/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. Mai 2009 über die Anwendung genetisch veränderter Mikroorganismen in geschlossenen Systemen (ABl. L 125 vom 21.5.2009, S. 75).

▼B

Artikel 94

Sanktionen

(1) Die Mitgliedstaaten erlassen Vorschriften über die bei einem Verstoß gegen diese Verordnung zu verhängenden Sanktionen und treffen alle erforderlichen Maßnahmen, um sicherzustellen, dass diese Sanktionen angewandt werden. Die Sanktionen müssen wirksam, verhältnismäßig und abschreckend sein.

(2) Die in Absatz 1 genannten Regelungen betreffen unter anderem Folgendes:

a) Nichteinhaltung der Bestimmungen dieser Verordnung über die Beibringung von Informationen, die in der EU-Datenbank öffentlich verfügbar gemacht werden sollen;

b) Nichteinhaltung der Bestimmungen dieser Verordnung über die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer.

Artikel 95

Zivilrechtliche Haftung und strafrechtliche Verantwortung

Diese Verordnung lässt die Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten und der Union über die zivil- und strafrechtliche Haftung eines Sponsors und eines Prüfers unberührt.

KAPITEL XIX

SCHLUSSBESTIMMUNGEN

Artikel 96

Aufhebung

(1) Die Richtlinie 2001/20/EG wird zu dem in Artikel 99 Unterabsatz 2 genannten Tag aufgehoben.

(2) Bezugnahmen auf die Richtlinie 2001/20/EG gelten als Bezugnahmen auf die vorliegende Verordnung und sind gemäß der in Anhang VII enthaltenen Übereinstimmungstabelle zu lesen.

Artikel 97

Überprüfung

Fünf Jahre nach dem im Unterabsatz 2 von Artikel 99 genannten Tag und anschließend alle fünf Jahre legt die Kommission dem Europäischen Parlament und dem Rat einen Bericht über die Anwendung dieser Verordnung vor. Dieser Bericht enthält eine Bewertung der Auswirkungen der Verordnung auf den wissenschaftlichen und technischen Fortschritt, umfassende Informationen zu den verschiedenen Arten der nach dieser Verordnung genehmigten klinischen Prüfungen und die Maßnahmen, die getroffen werden müssen, um die Wettbewerbsfähigkeit der europäischen klinischen Forschung zu wahren. Ausgehend von dem Bericht unterbreitet die Kommission gegebenenfalls einen Legislativvorschlag zur Aktualisierung der in dieser Verordnung vorgesehenen Bestimmungen.

Artikel 98

Übergangsbestimmungen

(1) Abweichend von Artikel 96 Absatz 1 der vorliegenden Verordnung gilt für eine klinische Prüfung, für die der Antrag auf Genehmigung vor dem in Artikel 99 Unterabsatz 2 der vorliegenden Verordnung

▼B

genannten Tag gemäß der Richtlinie 2001/20/EG eingereicht wurde, noch bis drei Jahre ab dem in jenem Absatz genannten Tag die genannte Richtlinie.

(2) Abweichend von Artikel 96 Absatz 1 der vorliegenden Verordnung darf eine klinische Prüfung, für die der Antrag auf Genehmigung zwischen sechs Monaten nach dem Tag der Veröffentlichung der Mitteilung gemäß Artikel 82 Absatz 3 der vorliegenden Verordnung und 18 Monaten nach dem Tag der Veröffentlichung dieser Mitteilung oder — falls die Veröffentlichung dieser Mitteilung früher als am 28. November 2015 erfolgt — zwischen dem 28. Mai 2016 und dem 28. Mai 2017 übermittelt 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 42 Monate nach dem Tag der Veröffentlichung der Mitteilung gemäß Artikel 82 Absatz 3 der vorliegenden Verordnung, oder — falls die Veröffentlichung vor dem 28. November 2015 erfolgt, bis zum 28. Mai 2019.

Artikel 99

Inkrafttreten

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

Sie gilt ab sechs Monate nach der Veröffentlichung der Mitteilung gemäß Artikel 82 Absatz 3, keinesfalls jedoch vor dem 28. Mai 2016.

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

▼B

ANHANG I

ANTRAGSDOSSIER FÜR DEN ERSTANTRAG

A. EINFÜHRUNG UND ALLGEMEINE GRUNDSÄTZE

1. Der Sponsor bezieht sich gegebenenfalls auf etwaige frühere Anträge. Wurden diese Anträge von einem anderen Sponsor übermittelt, so ist die schriftliche Einverständniserklärung dieses Sponsors zu übermitteln.

2. Gibt es bei einer klinischen Prüfung mehrere Sponsoren, so sind in den Antragsunterlagen genaue Angaben zu den Verantwortlichkeiten jedes einzelnen Sponsors zu übermitteln.

3. Der Antrag ist vom Sponsor oder einem Vertreter des Sponsors zu unterzeichnen. Mit seiner Unterschrift bestätigt der Sponsor, dass er sich von Folgendem überzeugt hat:

   a) Die erteilten Auskünfte sind vollständig,

   b) die beigefügten Unterlagen vermitteln ein genaues Bild der verfügbaren Informationen und

   c) die klinische Prüfung wird nach Maßgabe des Prüfplans durchgeführt, und

   d) die klinische Prüfung wird nach Maßgabe dieser Verordnung durchgeführt.

4. Das Antragsdossier für einen Antrag im Sinne von Artikel 11, der sich nur auf die in Teil I des Bewertungsberichts behandelten Aspekte erstreckt, umfasst nur die in den Abschnitten B bis J und Q dieses Anhangs aufgeführten Unterlagen.

5. Unbeschadet des Artikels 26 umfasst das Antragsdossier für einen Antrag im Sinne von Artikel 11, der sich nur auf die in Teil II des Bewertungsberichts behandelten Aspekte erstreckt, und für das Antragsdossier im Sinne von Artikel 14 nur die in den Abschnitten K bis R dieses Anhangs aufgeführten Unterlagen.

B. ANSCHREIBEN

6. Im Anschreiben werden die EU-Prüfungsnummer und die allgemeine Prüfregistrierungsnummer angegeben und alle besonderen Aspekte der klinischen Prüfung hervorgehoben.

7. Bis auf die folgenden Ausnahmen sind im Anschreiben jedoch keine Angaben zu wiederholen, die bereits im EU-Antragsformular enthalten sind:

   a) Besondere Merkmale der Prüfungsteilnehmerpopulation an der klinischen Prüfung, wie z. B. nicht einwilligungsfähige Prüfungsteilnehmer, Minderjährige und schwangere oder stillende Frauen;

   b) ob die klinische Prüfung die erstmalige Verabreichung eines neuen Wirkstoffs an Menschen einschließt;

   c) ob eine wissenschaftliche Beratung zur klinischen Prüfung oder dem Prüfpräparat durch die Agentur, einen Mitgliedstaat oder ein Drittland erfolgt ist und

   d) ob die klinische Prüfung Teil eines pädiatrischen Prüfkonzepts (Paediatric Investigation Plan — PIP) im Sinne von Teil II Kapitel 3 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 ist oder werden soll (sofern die Agentur bereits einen Beschluss zum pädiatrischen Prüfkonzept gefasst hat, enthält das Anschreiben den Link zum Beschluss der Agentur auf deren Website);

   e) ob es sich beim Prüfpräparat oder Hilfspräparat um ein Suchtmittel, ein psychotropes Suchtmittel oder radioaktives Arzneimittel handelt;

▼B

f) ob das Prüfpräparat aus genetisch veränderten Organismen besteht oder solche enthält;

g) ob der Sponsor für das Prüfpräparat zur Behandlung eines seltenen Leidens eine Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden erhalten hat;

h) eine umfassende Liste aller Prüfpräparate, einschließlich ihres rechtlichen Status, und eine Liste sämtlicher Hilfspräparate, und

i) eine Liste von Medizinprodukten, die in der klinischen Prüfung untersucht werden sollen, jedoch nicht Bestandteil der Prüfpräparate sind, zusammen mit einer Erklärung, ob die Medizinprodukte für ihren Verwendungszweck eine CE-Kennzeichnung besitzen.

8. Im Anschreiben wird darauf hingewiesen, wo die in Nummer 7 aufgelisteten Informationen in den Antragsunterlagen zu finden sind.

9. Im Anschreiben wird angegeben, ob die klinische Prüfung von dem Sponsor als minimalinterventionelle klinische Prüfung angesehen wird, wobei dies eingehend zu begründen ist.

10. Im Anschreiben wird angegeben, ob die bei der klinischen Prüfung angewendete Methode erfordert, dass in einer klinischen Prüfung Gruppen von Prüfungsteilnehmern anstelle von einzelnen Prüfungsteilnehmern unterschiedliche Prüfpräparate verabreicht werden, und ob demzufolge eine Einwilligung nach Aufklärung in vereinfachten Verfahren eingeholt wird.

11. Dem Anschreiben ist zu entnehmen, wo die erforderlichen Informationen im Antragsdossier zu finden sind, anhand deren beurteilt werden kann, ob es sich bei einer Nebenwirkung um eine mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung handelt, also die Referenzinformationen zur Sicherheit.

12. Im Falle einer Wiedervorlage sind im Anschreiben die EU-Prüfungsnummer für den vorherigen Antrag auf eine klinische Prüfung anzugeben und die Änderungen gegenüber der vorigen Einreichung hervorzuheben, und es ist gegebenenfalls anzugeben, wie in der ersten Einreichung mit ungelösten Fragen verfahren wurde.

C. EU-ANTRAGSFORMULAR

13. Das ordnungsgemäß und vollständig ausgefüllte EU-Antragsformular.

D. PRÜFPLAN

14. Im Prüfplan sind Zielsetzung, Aufbau, Methodik, statistische Überlegungen, Zweck und Organisation der klinischen Prüfung zu beschreiben.

15. Der Prüfplan ist mit folgenden Angaben zu kennzeichnen:

a) Titel der klinischen Prüfung;

b) EU-Prüfungsnummer;

c) für alle Versionen des Prüfplans spezifische Codenummer des Sponsors (soweit zutreffend);

d) Tag und Versionsnummer, die bei allen Änderungen aktualisiert werden;

e) Kurztitel oder dem Prüfplan zugeordneter Name und

f) Name und Anschrift des Sponsors sowie Name und Funktion des Vertreters bzw. der Vertreter des Sponsors, die zur Unterzeichnung bzw. zu allen wesentlichen Änderungen des Prüfplans ermächtigt sind.

▼B

16. Der Prüfplan ist soweit möglich in einem leicht zugänglichen und leicht durchsuchbaren Format abzufassen, anstatt in Form von gescannten Bildern.

17. Der Prüfplan enthält mindestens

a) eine Erklärung, wonach die klinische Prüfung in Einklang mit dem Prüfplan, dieser Verordnung und den Grundsätzen der guten klinischen Praxis durchgeführt wird;

b) eine umfassende Liste aller Prüfpräparate und sämtlicher Hilfspräparate;

c) eine Übersicht der Erkenntnisse von nichtklinischen Studien, die möglicherweise klinische Bedeutung haben, und von anderen klinischen Prüfungen, die für die klinische Prüfung von Bedeutung sind;

d) eine Zusammenfassung der bekannten und potentiellen Risiken und Nutzen, einschließlich einer Evaluierung des erwarteten Nutzens und der erwarteten Risiken, um eine Bewertung gemäß Artikel 6 zu ermöglichen; für Prüfungsteilnehmer an einer klinischen Prüfung in einer Notfallsituation werden wissenschaftlich fundierte Gründe dokumentiert, die Anlass zu der Annahme geben, dass durch die Teilnahme der Prüfungsteilnehmer ein klinisch relevanter Nutzen erreicht werden kann;

e) falls Patienten bei der Gestaltung der klinischen Prüfung beteiligt wurden, eine Beschreibung ihrer Beteiligung;

f) eine Beschreibung und Begründung für die Dosierung, die Dosierungsanleitung, den Verabreichungsweg und die Art ihrer Verabreichung sowie den Behandlungszeitraum für alle Prüf- und Hilfspräparate;

g) eine Erklärung, ob die in der klinischen Prüfung verwendeten Prüf- und Hilfspräparate zugelassen sind; falls sie zugelassen sind, ob sie in der klinischen Prüfung gemäß den Bedingungen ihrer Zulassung zu verwenden sind, und falls sie nicht zugelassen sind, eine Begründung für die Verwendung nicht zugelassener Hilfspräparate in der klinischen Prüfung;

h) eine Beschreibung der Gruppen und Untergruppen der Prüfungsteilnehmer, die an der klinischen Prüfung teilnehmen, gegebenenfalls einschließlich Gruppen von Prüfungsteilnehmern mit besonderen Bedürfnissen z. B. Alter, Geschlecht, Teilnahme von gesunden Freiwilligen, Prüfungsteilnehmer mit seltenen und äußerst seltenen Krankheiten);

i) Verweise auf Literatur und Daten, die für die klinische Prüfung relevant sind und den Hintergrund für die klinische Prüfung bilden;

j) eine Erörterung der Relevanz der klinischen Prüfung, um eine Bewertung gemäß Artikel 6 zu ermöglichen;

k) eine Beschreibung der Art der durchzuführenden klinischen Prüfung und eine Erörterung des Aufbaus der Prüfung (gegebenenfalls einschließlich einer schematischen Darstellung von Prüfungsaufbau, -verfahren und -stadien);

l) eine genaue Angabe der eventuellen primären und sekundären Endpunkte, die in der klinischen Prüfung zu messen sind;

m) eine Beschreibung der Maßnahmen, gegebenenfalls einschließlich Randomisierung und Verblindung, die ergriffen wurden, um Verzerrungen so gering wie möglich zu halten;

n) eine Beschreibung der erwarteten Dauer der Teilnahme der Prüfungsteilnehmer und eine Beschreibung von Sequenz und Dauer aller Phasen der klinischen Prüfung, gegebenenfalls einschließlich eines Follow-up;

▼B

o) eine klare und unzweideutige Definition, wann die betreffende klinische Prüfung beendet ist, und, falls dies nicht der Tag der letzten Visite des letzten Prüfungsteilnehmers ist, eine genaue Angabe des voraussichtlichen Endtags sowie eine Begründung dafür;

p) eine Beschreibung der Kriterien für die Einstellung von Teilen der klinischen Prüfung oder der gesamten klinischen Prüfung;

q) Vorkehrungen für die Handhabung von Randomisierungscodes für die Behandlung bei klinischen Prüfungen und gegebenenfalls Verfahren zu deren Dekodierung;

r) eine Beschreibung der Verfahren zur Ermittlung von Daten, die direkt in die Patientenerhebungsbögen einzugeben sind, die als Quellendaten betrachtet werden;

s) gegebenenfalls eine Beschreibung der Vorkehrungen zur Einhaltung der geltenden Bestimmungen für die Gewinnung, Lagerung und zukünftige Verwendung der von den Prüfungsteilnehmern genommenen biologischen Proben, sofern diese nicht in einem eigenen Dokument enthalten sind;

t) eine Beschreibung der Vorkehrungen für die Rückverfolgbarkeit, Lagerung, Vernichtung und Rücksendung des Prüfpräparats und des nicht genehmigten Hilfspräparats in Übereinstimmung mit Artikel 51;

u) eine Beschreibung der anzuwendenden statistischen Methoden, gegebenenfalls einschließlich

— eines Zeitplans etwaiger geplanter Zwischenanalysen und der geplanten Anzahl der Prüfungsteilnehmer, die in die Prüfung eingebunden werden sollen;

— der Gründe für die Auswahl des Probenumfangs;

— Berechnungen der Aussagekraft der klinischen Prüfung und der klinischen Relevanz;

— des Signifikanzniveaus, das zur Anwendung gelangt;

— der Kriterien für den Abbruch der klinischen Prüfung;

— Verfahrensanweisungen zum Umgang mit fehlenden, nicht verwendeten und zweifelhaften Daten und zur Meldung jeglicher Abweichungen von der ursprünglichen statistischen Planun, und

— der Auswahl der in die Analysen aufzunehmenden Prüfungsteilnehmer;

v) eine Beschreibung der Ein- und Ausschlusskriterien für die Prüfungsteilnehmer, einschließlich Kriterien für das Ausscheiden einzelner Prüfungsteilnehmer aus der Behandlung oder der klinischen Prüfung;

w) eine Beschreibung der Verfahren für das Ausscheiden von Prüfungsteilnehmern aus der Behandlung oder der klinischen Prüfung einschließlich Verfahren für die Erhebung von Daten über die ausgeschiedenen Prüfungsteilnehmer, Verfahren für die Ersetzung von Prüfungsteilnehmern und die Weiterbeobachtung von Prüfungsteilnehmern, die aus der Behandlung oder der klinischen Prüfung ausgeschieden sind;

x) eine Rechtfertigung der Teilnahme von nicht einwilligungsfähigen Personen oder von sonstigen besonderen Personengruppen wie Minderjährigen;

▼B

y) eine Begründung für die Geschlechts- und Altersverteilung der Prüfungsteilnehmer und, wenn ein Geschlecht oder eine Altersgruppe von den klinischen Prüfungen ausgeschlossen wird oder darin unterrepräsentiert ist, eine Erläuterung der Gründe dafür und eine Begründung der Ausschlusskriterien;

z) eine ausführliche Beschreibung des Rekrutierungsverfahrens und des Verfahrens für die Einholung der Einwilligung nach Aufklärung insbesondere dann, wenn die Prüfungsteilnehmer nicht in der Lage sind, eine Einwilligung nach Aufklärung abzugeben;

aa) eine Beschreibung der Behandlungen, einschließlich der Arzneimittel, die vor oder während der klinischen Prüfung zulässig oder unzulässig sind;

ab) gegebenenfalls eine Beschreibung der Verfahren zur Kontrolle des Verbleibs von Arzneimitteln bei der Lieferung und Verabreichung von Arzneimitteln an Prüfungsteilnehmer, einschließlich der Aufrechterhaltung der Verblindung;

ac) gegebenenfalls eine Beschreibung der Verfahren zur Überwachung der Einhaltung der prüfungsbezogenen Anforderungen durch die Prüfungsteilnehmer;

ad) eine Beschreibung der Vorkehrungen für die Überwachung der Durchführung der klinischen Prüfung;

ae) eine Beschreibung der Vorkehrungen für die Betreuung der Prüfungsteilnehmer nach Beendigung ihrer Teilnahme an der klinischen Prüfung, sofern die Person eine solche zusätzliche Betreuung aufgrund der Teilnahme an der klinischen Prüfung benötigt und sofern diese sich von der unterscheidet, die bei dem betreffenden Gesundheitszustand üblicherweise zu erwarten wäre;

af) eine genaue Angabe der Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter sowie der Methoden und des Zeitplans für die Bewertung, Dokumentation und Analyse dieser Parameter;

ag) eine Beschreibung der ethischen Erwägungen hinsichtlich der klinischen Prüfung, wenn diese nicht anderswo beschrieben wurden;

ah) eine Erklärung des Sponsors (entweder im Prüfplan oder in einem separaten Dokument), in der bestätigt wird, dass die an der klinischen Prüfung beteiligten Prüfer und Einrichtungen einer Überwachung, Audits und behördlichen Inspektionen in Verbindung mit der klinischen Prüfung zustimmen und auch direkten Zugang zu Quellendaten und -texten gewähren werden;

ai) eine Beschreibung der Veröffentlichungspolitik;

aj) eine hinreichende Begründung für die Einreichung der Zusammenfassung der Ergebnisse der klinischen Prüfungen nach mehr als einem Jahr;

ak) eine Beschreibung der Vorkehrungen für die Einhaltung der geltenden Vorschriften zum Schutz personenbezogener Daten, 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;

al) eine Beschreibung der Vorkehrungen zur Wahrung der Vertraulichkeit der Aufzeichnungen und personenbezogenen Daten der Prüfungsteilnehmer;

am) eine Beschreibung der Maßnahmen, die im Falle von Verstößen gegen die Datensicherheitsvorschriften zur Begrenzung möglicher nachteiliger Auswirkungen getroffen werden.

▼B

18. Wird eine klinische Prüfung mit einem Wirkstoff durchgeführt, der in der Union unter verschiedenen Handelsbezeichnungen in einer Reihe von zugelassenen Arzneimitteln verfügbar ist, so kann der Prüfplan die Behandlung ausschließlich über den Wirkstoff oder über den anatomisch-therapeutisch-chemischen Code (ATC-Code, Ebene 3-5) festlegen, ohne die Handelsbezeichnung für jedes Produkt anzugeben.

19. Für die Meldung unerwünschter Ereignisse weist der Prüfplan die folgenden Kategorien aus:

    a) unerwünschte Ereignisse oder abnorme Laborwerte, die sicherheitsrelevant sind, und die dem Sponsor vom Prüfer mitgeteilt werden müssen, sowie

    b) schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, bei denen eine unverzügliche Meldung des Prüfers an den Sponsor nicht erforderlich ist.

20. Im Prüfplan sind Verfahren festgelegt für

    a) die Ermittlung und Dokumentation von unerwünschten Ereignissen durch den Prüfer, und die Meldung relevanter unerwünschter Ereignisse durch den Prüfer an den Sponsor,

    b) die Meldung derjenigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse durch den Prüfer an den Sponsor, die laut Prüfplan keine sofortige Meldung erfordern,

    c) die Meldung mutmaßlicher unerwarteter schwerwiegender Nebenwirkungen durch den Sponsor an die EudraVigilance-Datenbank und

    d) die Weiterbeobachtung von Prüfungsteilnehmern nach Auftreten von Nebenwirkungen, einschließlich Art und Dauer der Weiterbeobachtung.

21. Wenn der Sponsor einen einzigen Sicherheitsbericht für sämtliche in der klinischen Prüfung verwendeten Prüfpräparate gemäß Artikel 43 Absatz 2 übermitteln will, werden im Prüfplan die Gründe dafür angegeben.

22. Sofern erforderlich, werden im Prüfplan Fragen zur Etikettierung und Entblindung der Prüfpräparate behandelt.

23. Dem Prüfplan wird gegebenenfalls die Charta der Kommission zur Überwachung der Datensicherheit beigefügt.

24. Dem Prüfplan sollte eine Inhaltsangabe des Prüfplans beigefügt werden.

E. PRÜFERINFORMATION

25. Es ist eine dem Stand der Wissenschaft und den internationalen Leitlinienentsprechende Prüferinformation zu übermitteln.

26. Die Prüferinformation soll Prüfern und anderen an der klinischen Prüfung Beteiligten Informationen vermitteln, die ihnen das Verständnis der Gründe für wichtige Merkmale des Prüfplans (z. B. Dosis, Dosishäufigkeit/Dosisintervall, Verabreichungsarten und Überwachungsverfahren für die Arzneimittelsicherheit) und deren Einhaltung erleichtern.

27. Die Angaben in der Prüferinformation werden in prägnanter, einfacher, objektiver, ausgewogener Form und frei von Werbung dargestellt, sodass ein Kliniker oder Prüfer sie verstehen und eine unvoreingenommene Nutzen-Risiko-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 in der klinischen Prüfung untermauernde Informationen und Nachweise zu berücksichtigen und in Form von Zusammenfassungen darzulegen.

28. Wenn das Prüfpräparat zugelassen ist und gemäß den Bedingungen 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

▼B

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.

29. Ist in einer multinationalen klinischen Prüfung das in dem jeweiligen betroffenen Mitgliedstaat zu verwendende Arzneimittel auf nationaler Ebene zugelassen worden und unterscheidet sich die Fachinformation je nach betroffenen 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.

30. Wenn es sich bei der Prüferinformation nicht um eine Fachinformation handelt, hat sie einen deutlich gekennzeichneten Abschnitt ”Referenzinformationen zur Sicherheit” zu umfassen. Gemäß den Nummern 10 und 11 des Anhangs III enthalten die Referenzinformationen zur Sicherheit Informationen über das Prüfpräparat sowie Informationen dazu, wie festzulegen ist, welche Nebenwirkungen als erwartete Nebenwirkungen einzustufen sind, sowie Angaben zur Häufigkeit und Art dieser Nebenwirkungen.

F. UNTERLAGEN ZUR KONFORMITÄT DES PRÜFPRÄPARATS MIT DER GUTEN HERSTELLUNGSPRAXIS

31. Bezüglich der Unterlagen zur Konformität mit der guten Herstellungspraxis gilt Folgendes.

32. Es müssen keine Unterlagen übermittelt werden, wenn das Prüfpräparat zugelassen und unverändert ist, unabhängig davon, ob es in der Union hergestellt wurde oder nicht.

33. 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 Union hergestellt, sind folgende Unterlagen einzureichen:

a) Eine Kopie der Einfuhrerlaubnis gemäß Artikel 61 und

b) die Bescheinigung einer sachkundigen Person in der Union, dass die Herstellung in Konformität mit einer guten Herstellungspraxis erfolgt, die der in der Union mindestens gleichwertig ist, es sei denn, es wurden im Rahmen von Abkommen über die gegenseitige Anerkennung zwischen der Union und Drittländern besondere Regelungen festgelegt.

34. In allen anderen Fällen wird eine Kopie der Erlaubnis gemäß Artikel 61 übermittelt.

35. Bei Verfahren in Verbindung mit den in Artikel 61 Absatz 5 genannten Prüfpräparaten, die nicht einer Erlaubnispflicht gemäß Artikel 61 unterliegen, ist die Einhaltung der in Artikel 61 Absatz 6 beschriebenen Bestimmungen entsprechend zu belegen.

▼B

G. PRÜFPRÄPARATE-DOSSIER

36. Das Prüfpräparate-Dossier muss Angaben zur Qualität, Herstellung und Kontrolle aller Prüfpräparate sowie Daten aus nichtklinischen Studien und aus der klinischen Anwendung enthalten.

1.1. **Daten zum Prüfpräparat**

Einleitung

37. Bezüglich der Daten kann das Prüfpräparate-Dossier durch andere Dokumente ersetzt werden, die entweder allein oder zusammen mit einem vereinfachten Prüfpräparate-Dossier übermittelt werden. Die Einzelheiten dieses ”vereinfachten Prüfpräparate-Dossiers” werden unter Abschnitt 1.2 ”Vereinfachtes Prüfpräparate-Dossier durch Verweis auf andere Unterlagen” beschrieben.

38. Jeder Abschnitt des Prüfpräparate-Dossiers muss am Anfang ein ausführliches Inhaltsverzeichnis und ein Glossar enthalten.

39. 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.

Daten zur Qualität

40. Die zur Qualität übermittelten Daten müssen logisch strukturiert sein, etwa entsprechend dem Format von Modul 3 des Gemeinsamen Technischen Dokuments der ICH.

Nichtklinische Daten zur Pharmakologie und Toxikologie

41. Zum Prüfpräparate-Dossier gehören außerdem Zusammenfassungen der nichtklinischen Daten zur Pharmakologie und toxikologischen Daten aller Prüfpräparate, die in der klinischen Prüfung in Einklang mit den internationalen;Leitlinien verwendet werden. Es enthält eine Referenzliste der durchgeführten Studien und ein angemessenes Literaturverzeichnis. Daten sind vorzugsweise in Tabellenform darzustellen, wenn dies angebracht 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.

42. Die zur Pharmakologie und Toxikologie übermittelten nichtklinischen Daten müssen logisch strukturiert sein; dazu kann beispielsweise Modul 4 des Gemeinsamen Technischen Dokuments der ICH verwendet werden.

43. Das Prüfpräparate-Dossier muss eine kritische Analyse der Daten, in der auch Datenauslassungen begründet werden, und eine Beurteilung der Sicherheit des Produkts im Kontext der vorgeschlagenen klinischen Prüfung umfassen, und nicht nur einen Sachbericht zu den durchgeführten Studien.

44. Das Prüfpräparate-Dossier enthält eine Erklärung über den Stand hinsichtlich der guten Laborpraxis oder vergleichbare Normen gemäß Artikel 25 Absatz 3.

45. 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.

▼B

Daten zu früheren klinischen Prüfungen und Versuchen am Menschen

46. Daten zu früheren klinischen Prüfungen und Versuchen am Menschen müssen logisch strukturiert sein; dazu kann beispielsweise Modul 5 des Gemeinsamen Technischen Dokuments der ICH verwendet werden.

47. In diesem Abschnitt sind Zusammenfassungen aller verfügbaren Daten aus früheren klinischen Prüfungen und Versuchen am Menschen mit den Prüfpräparaten vorzulegen.

    Er muss auch eine Erklärung zur Konformität der früheren klinischen Prüfungen mit der guten klinischen Praxis sowie einen Verweis auf den Eintrag in ein öffentliches Register gemäß Artikel 25 Absatz 6 enthalten.

Gesamtbewertung des Nutzen-Risiko- Verhältnisses

48. Dieser Abschnitt muss eine kurze Zusammenfassung enthalten, in der die klinischen und nichtklinischen Daten im Hinblick auf mögliche Risiken und den möglichen Nutzen des Prüfpräparats in der vorgeschlagenen klinischen Prüfung kritisch analysiert werden, sofern diese Informationen nicht schon Bestandteil des Prüfplans sind. Im letzteren Fall wird auf den einschlägigen Abschnitt des Prüfplans verwiesen. 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.

49. 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 (Cmax) (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 Sicherheit in den klinischen Prüfungen zu behandeln.

1.2. **Vereinfachtes Prüfpräparate-Dossier durch Verweis auf andere Unterlagen**

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

Möglicher Verweis auf die Prüferinformation

51. Der Antragsteller kann entweder eigenständige Unterlagen zum Prüfpräparat einreichen oder auf die Referenzinformationen zur Sicherheit und die Zusammenfassungen von deren vorklinischen und klinischen Teilen auf die Prüferinformation verweisen. Im letzteren Fall müssen die Zusammenfassungen der vorklinischen und klinischen Informationen ausreichend detaillierte Daten (vorzugsweise in Tabellenform) enthalten, damit die Assessoren zu einer Entscheidung über die potenzielle Toxizität des Prüfpräparates und die Sicherheit seiner Verwendung in der vorgeschlagenen klinischen 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 des Prüfpräparate-Dossiers übermitteln.

Möglicher Verweis auf die Fachinformation

52. Der Antragsteller kann die zum Zeitpunkt der Antragstellung geltende Fassung der Fachinformation als Unterlagen zum Prüfpräparat übermitteln, wenn eine Zulassung für das Prüfpräparat erteilt wurde. Die genauen Anforderungen sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Werden neue Daten vorgelegt, ist deutlich darauf hinzuweisen.

▼B

Tabelle 1 — Inhalt des vereinfachten Prüfpräparate-Dossiers

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 klinischen Prüfung erfolgt			
— gemäß der Fachinformation;	Fachinformation		
— nicht gemäß der Fachinformation;	Fachinformation	Gegebenenfalls	Gegebenenfalls
— nach Modifizierung (z. B. Verblindung).	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	Einstufung	Einstufung
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;	Fachinformation + P + I	Einstufung	Einstufung
— von einem anderen Hersteller geliefert.	Fachinformation + W + P + I	Einstufung	Einstufung
Das Prüfpräparat war Gegenstand eines früheren Antrags auf Genehmigung einer klinischen Prüfung, ist im betreffenden Mitgliedstaat zugelassen, ist unverändert und			
— seit der letzten Änderung des Antrags auf Genehmigung einer klinischen Prüfung sind keine neuen Daten verfügbar geworden;	Verweis auf die frühere Einreichung		
— seit der letzten Änderung des Antrags auf Genehmigung einer klinischen Prüfung sind neue Daten verfügbar geworden;	Neue Daten	Neue Daten	Neue Daten
— wird unter anderen Bedingungen verwendet.	Gegebenenfalls	Gegebenenfalls	Gegebenenfalls

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

53. Wird das Prüfpräparat im Prüfplan durch einen Wirkstoff oder ATC-Code beschrieben (siehe oben, Nummer 18), kann der Antragsteller das Prüfpräparate-Dossier 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.

1.3. **Prüfpräparate-Dossier im Falle eines Placebos**

54. 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 (mit Ausnahme des Wirkstoffs), denselben Hersteller hat und nicht steril ist.

▼B

H. UNTERLAGEN ZUM HILFSPRÄPARAT

55. Unbeschadet des Artikels 65 gelten die in den Abschnitten F und G dargelegten Dokumentationsanforderungen auch für Hilfspräparate. Ist das Hilfspräparat jedoch im betroffenen Mitgliedstaat zugelassen, so sind keine zusätzlichen Angaben erforderlich.

I. WISSENSCHAFTLICHE BERATUNG UND PÄDIATRISCHES PRÜFKONZEPT (PIP)

56. Falls verfügbar ist eine Kopie der Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beratung, die die Agentur, ein Mitgliedstaat oder ein Drittland bezüglich der klinischen Prüfung geleistet hat, zu übermitteln.

57. Ist die klinische Prüfung Bestandteil eines gebilligten pädiatrischen Prüfkonzepts, ist eine Kopie des Beschlusses der Agentur, mit dem sie das pädiatrische Prüfkonzept billigt, und die Stellungnahme des Pädiatrieausschusses, sofern diese Dokumente über das Internet nicht uneingeschränkt zugänglich sind, zu übermitteln. Im letzteren Fall reicht die Angabe des Links zu diesen Dokumenten im Anschreiben aus (siehe Abschnitt B).

J. ETIKETTIERUNG DER PRÜFPRÄPARATE

58. Es ist eine inhaltliche Beschreibung der Etikettierung der Prüfpräparate gemäß Anhang VI vorzulegen.

K. VERFAHREN ZUR REKRUTIERUNG DER PRÜFUNGSTEILNEHMER (ANGABEN FÜR JEDEN BETROFFENEN MITGLIEDSTAAT)

59. Sofern nicht im Anschreiben erläutert, sind Verfahren zur Einbeziehung der Prüfungsteilnehmer in einem gesonderten Dokument ausführlich zu beschreiben, und es ist deutlich anzugeben, wie die erste Handlung zur Rekrutierung aussieht.

60. Werden die Prüfungsteilnehmer mittels Werbeanzeigen rekrutiert, so sind Kopien des Werbematerials zu übermitteln, einschließlich jeglicher Druckerzeugnisse und Ton- und Bildaufzeichnungen. Die für die Bearbeitung der Antworten auf Werbeanzeigen angewendeten Verfahren sind zu erläutern. Hierzu gehören die Kopien der Mitteilungen, die zur Einladung der Prüfungsteilnehmer zur Teilnahme an der klinischen Prüfung verwendet wurden, und die Verfahren für die Unterrichtung oder Beratung der Bewerber, die für die Teilnahme an der klinischen Prüfung als nicht geeignet befunden wurden.

L. PRÜFUNGSTEILNEHMER-INFORMATION, EINWILLIGUNG NACH AUFKLÄRUNG UND VERFAHREN ZUR EINHOLUNG DER EINWILLIGUNG NACH AUFKLÄRUNG (ANGABEN FÜR JEDEN BETROFFENEN MITGLIEDSTAAT)

61. Alle Informationen, die den Prüfungsteilnehmern (oder gegebenenfalls den gesetzlichen Vertretern) vor ihrer Entscheidung über die Teilnahme bzw. Nichtteilnahme übermittelt wurden, sind ebenso zu übermitteln wie das Formular für die schriftliche Einwilligung nach Aufklärung oder geeignete alternative Hilfsmittel nach Artikel 29 Absatz 1 für die schriftliche Einwilligung nach Aufklärung.

62. Eine Beschreibung der Verfahren für die Einwilligung nach Aufklärung ist für alle Prüfungsteilnehmer, einzureichen, insbesondere in folgenden Fällen:

a) Bei klinischen Prüfungen mit Minderjährigen oder nicht einwilligungsfähigen Prüfungsteilnehmern sind die Verfahren zur Einwilligung nach Aufklärung des gesetzlichen Vertreters sowie die Beteiligung des minderjährigen oder nicht einwilligungsfähigen Prüfungsteilnehmers zu beschreiben.

▼B

b) Bei Anwendung eines Verfahrens, bei dem die Einwilligung vor unparteiischen Zeugen erteilt wird, sind relevante Informationen zu den Gründen der Inanspruchnahme eines unparteiischen Zeugen, der Auswahl des unparteiischen Zeugen und dem Verfahren zur Einholung der Einwilligung nach Aufklärung vorzulegen.

c) Bei klinischen Prüfungen in Notfallsituationen gemäß Artikel 35 ist das Verfahren zur Einholung der Einwilligung nach Aufklärung des Prüfungsteilnehmers oder des gesetzlichen Vertreters zwecks Weiterführung der klinischen Prüfung zu beschreiben.

d) Bei klinischen Prüfungen in Notfallsituationen gemäß Artikel 35 sind die Verfahren zur Bestimmung und Dokumentierung der Dringlichkeitssituation zu beschreiben.

e) Bei klinischen Prüfungen, bei denen die Methodik der Prüfung erfordert, dass gemäß Artikel 30 Gruppen von Prüfungsteilnehmern anstelle von einzelnen Prüfungsteilnehmern unterschiedliche Prüfpräparate zugewiesen werden und bei denen daher vereinfachte Verfahren zur Einholung der Einwilligung nach Aufklärung zur Anwendung kommen, werden die vereinfachten Verfahren beschrieben.

63. In den in Nummer 62 dargelegten Fällen sind die dem Prüfungsteilnehmer oder seinem gesetzlichen Vertreter bereitgestellten Informationen zu übermitteln.

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

64. Zu übermitteln sind: eine Liste der vorgesehenen Prüfstellen, Name und Funktion der Hauptprüfer und die geplante Anzahl der Prüfungsteilnehmer in den Prüfstellen.

65. Außerdem ist eine Beschreibung der Qualifikation der Prüfer anhand eines aktuellen Lebenslaufes und anderer relevanter Dokumente zu übermitteln. Frühere Aus- oder Weiterbildung in Bezug auf die Grundsätze der guten klinischen Praxis oder aus der Arbeit mit klinischen Prüfungen und Patientenbetreuung gewonnene Erfahrungen sind zu beschreiben.

66. Besondere Umstände — wie beispielsweise wirtschaftliche Interessen und die Zugehörigkeit zu Einrichtungen —, die die Unparteilichkeit der Prüfer beeinflussen könnten, sind darzulegen.

N. EIGNUNG DER EINRICHTUNGEN (ANGABEN FÜR JEDEN BETROFFENEN MITGLIEDSTAAT)

67. Es ist eine angemessen begründete schriftliche Erklärung des Leiters der Klinik/Einrichtung in der Prüfstelle oder entsprechend dem System im betroffenen Mitgliedstaat einer anderen zuständigen Person zu übermitteln, in der die Eignung der klinischen Einrichtung für die Art und die Verwendung des Prüfpräparats bestätigt sowie beschrieben wird, inwiefern geeignete Einrichtungen und Geräte und geeignetes Personal zur Verfügung stehen und geeignetes Fachwissen vorhanden ist.

O. NACHWEIS VON VERSICHERUNGS- ODER SONSTIGER DECKUNG FÜR SCHADENSERSATZ (ANGABEN FÜR JEDEN BETROFFENEN MITGLIEDSTAAT)

68. Gegebenenfalls ist ein Nachweis einer Versicherung, einer Garantie oder einer ähnlichen Vorkehrung beizubringen.

P. FINANZIELLE UND SONSTIGE VEREINBARUNGEN (ANGABEN FÜR JEDEN BETROFFENEN MITGLIEDSTAAT)

69. Kurze Beschreibung der Finanzierung der klinischen Prüfung.

▼B

70. Es sind Informationen zur finanziellen Vergütung und Entschädigung und zu den an die Prüfungsteilnehmer und Prüfer/die Prüfstelle für die Teilnahme an der klinischen Prüfung gezahlten Entschädigungen zu übermitteln.

71. Eine Beschreibung sonstiger Vereinbarungen zwischen dem Sponsor und der Prüfstelle ist zu übermitteln.

Q. NACHWEIS DER ZAHLUNG VON GEBÜHREN (ANGABEN FÜR JEDEN BETROFFENEN MITGLIEDSTAAT)

72. Gegebenenfalls ist ein Nachweis der Zahlung von Gebühren beizubringen.

R. NACHWEIS DAFÜR, DASS DIE DATEN IN EINKLANG MIT DEN DATENSCHUTZVORSCHRIFTEN DER UNION VERARBEITET WERDEN

73. Es ist eine Erklärung des Sponsors oder seines Vertreters vorzulegen, wonach die Daten in Einklang mit der Richtlinie 95/46/EWG erhoben und verarbeitet werden.

▼B

ANHANG II

ANTRAGSUNTERLAGEN FÜR WESENTLICHE ÄNDERUNGEN

A. 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 der wesentlichen Änderung stellen. Das Anschreiben enthält ein Verzeichnis aller klinischen Prüfungen, auf die sich der Antrag für eine wesentliche Änderung bezieht, mit den offiziellen EU-Prüfungsnummern und den jeweiligen Identifikationsnummern jeder einzelnen dieser klinischen Prüfungen.

2. Der Antrag ist vom Sponsor oder einem Vertreter des Sponsors zu unterzeichnen. Mit seiner Unterschrift bestätigt der Sponsor, dass er sich des Folgendem vergewissert hat:

   a) Die erteilten Auskünfte sind vollständig,

   b) die beigefügten Unterlagen vermitteln ein genaues Bild der verfügbaren Informationen und

   c) die klinische Prüfung wird nach Maßgabe der geänderten Unterlagen durchgeführt.

B. ANSCHREIBEN

3. Das Anschreiben enthält die folgenden Angaben:

   a) in der Betreffzeile die EU-Prüfungsnummer, den Titel der klinischen Prüfung sowie die Codenummer für die wesentliche Änderung, die eine eindeutige Identifizierung der wesentlichen Änderung erlaubt; dabei sollte diese Codenummer in den gesamten Antragsunterlagen durchgängig verwendet werden;

   b) Identifizierung des Antragstellers;

   c) Identifizierung der wesentlichen Änderung (Codenummer des Sponsors für die wesentliche Änderung und Tag). Ein Änderungsantrag kann mehrere Änderungen des Prüfplans oder der zugehörigen wissenschaftlichen Unterlagen betreffen;

   d) einen markierten Hinweis auf besondere Aspekte der Änderung und einen Hinweis darauf, wo relevante Informationen oder Textteile in den ursprünglichen Antragsunterlagen zu finden sind;

   e) Hervorheben aller Informationen, die sich auf das den Prüfungsteilnehmern entstehende Risiko auswirken könnten und im Formular für den Antrag auf Genehmigung der Änderung nicht enthalten sind;

   f) gegebenenfalls eine Liste aller klinischen Prüfungen, die wesentlich geändert wurden, mit EU-Prüfungsnummern und den jeweiligen Änderungscodenummern.

C. ANTRAGSFORMULAR FÜR ÄNDERUNGEN

4. Das ordnungsgemäß und vollständig ausgefüllte Antragsformular für Änderungen.

D. BESCHREIBUNG DER ÄNDERUNG

5. Die Änderung ist wie folgt zu erläutern und zu verdeutlichen:

   a) durch einen Auszug aus den zu ändernden Unterlagen, in dem die alten und neuen Formulierungen durch Markierung im Korrekturmodus erkennbar sind, und einen Auszug nur mit den neuen Formulierungen sowie einer Begründung der Änderungen und

   b) ungeachtet des Buchstabens a 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).

▼B

6. Die neue Fassung der Unterlagen ist durch den Tag und eine neue Versionsnummer gekennzeichnet.

E. ERGÄNZENDE INFORMATIONEN

7. Zusätzliche Informationen umfassen gegebenenfalls mindestens Folgendes:

a) Zusammenfassungen von Daten;

b) eine aktualisierte Gesamtbewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses;

c) mögliche Folgen für Prüfungsteilnehmer, die bereits an der klinischen Prüfung teilnehmen;

d) mögliche Folgen für die Bewertung der Ergebnisse;

e) Unterlagen in Zusammenhang mit etwaigen Änderungen der Informationen an die Prüfungsteilnehmer oder deren gesetzliche Vertreter, dem Verfahren der Einwilligung nach Aufklärung, dem Formblatt der Einwilligung nach Aufklärung, den Informationsbögen oder den Einladungsschreiben und

f) eine Begründung der mit dem Antrag auf eine wesentliche Änderung angestrebten Änderungen.

F. AKTUALISIERUNG DES EU-ANTRAGSFORMULARS

8. Sofern eine wesentliche Änderung mit Änderungen der Einträge in dem in Anhang I erwähnten EU-Antragsformular verbunden ist, sollte eine überarbeitete Version dieses Formulars übermittelt werden. Die von der wesentlichen Änderung betroffenen Felder sollten im überarbeiteten Formular markiert werden.

G. NACHWEIS DER ZAHLUNG VON GEBÜHREN (ANGABEN FÜR JEDEN BETROFFENEN MITGLIEDSTAAT)

9. Gegebenenfalls ist ein Nachweis der Zahlung von Gebühren beizubringen.

▼B

ANHANG III

SICHERHEITSBERICHTERSTATTUNG

1. MELDUNG SCHWERWIEGENDER UNERWÜNSCHTER EREIGNISSE VOM PRÜFER AN DEN SPONSOR

1. Sobald die klinische Prüfung beendet ist, braucht der Prüfer die von ihm behandelten Prüfungsteilnehmer nicht mehr aktiv auf unerwünschte Ereignisse zu überwachen, sofern im Prüfplan nichts anderes vorgesehen ist.

2. MELDUNG MUTMASSLICHER UNERWARTETER SCHWERWIEGENDER NEBENWIRKUNGEN („SUSAR“) VOM SPONSOR AN DIE AGENTUR GEMÄSS ARTIKEL 42

2.1. **Unerwünschte Ereignisse und Kausalzusammenhang**

2. Derselben Berichtspflicht wie Nebenwirkungen unterliegen auch Medikationsfehler, Schwangerschaften und andere als die im Prüfplan vorgesehenen Verwendungen, einschließlich unsachgemäßer und missbräuchlicher Verwendungen des Präparats.

3. Bei der Festlegung, ob ein unerwünschtes Ereignis eine Nebenwirkung darstellt, ist zu berücksichtigen, ob eine begründete Möglichkeit für die Feststellung eines Kausalzusammenhangs zwischen dem Ereignis und dem Prüfpräparat besteht, die auf der Analyse der vorliegenden Erkenntnisse beruht.

4. Liegen keine Informationen über einen Kausalzusammenhang vom berichterstattenden Prüfer vor, muss der Sponsor den berichterstattenden Prüfer konsultieren und ihn um Stellungnahme zu dieser Frage bitten. Der Sponsor darf die Einschätzung des Kausalzusammenhangs durch den Prüfer nicht herabstufen. Ist der Sponsor anderer Ansicht über den Kausalzusammenhang als der Prüfer, muss die Meldung die Stellungnahme sowohl des Prüfers als auch des Sponsors enthalten.

2.2. **„Erwartet“/„unerwartet“ und Referenzinformationen zur Sicherheit**

5. Bei der Festlegung, ob ein unerwünschtes Ereignis unerwartet ist, ist zu berücksichtigen, ob sich durch das Ereignis signifikante neue Informationen über die Spezifität, das häufigere Vorkommen oder den Schweregrad einer bekannten, bereits dokumentierten schwerwiegenden Nebenwirkung ergeben.

6. Die zu erwartenden Nebenwirkungen werden vom Sponsor in den Referenzinformationen zur Sicherheit dargelegt. Die Erwartungswahrscheinlichkeit wird anhand bereits früher mit dem Wirkstoff beobachteter Ereignisse festgelegt, nicht mit Blick auf die erwarteten pharmakologischen Eigenschaften eines Arzneimittels oder Ereignisse in Zusammenhang mit der Krankheit des Prüfungsteilnehmers.

7. Die Referenzinformationen zur Sicherheit sind in der Fachinformation oder der Prüferinformation enthalten. Im Anschreiben muss darauf verwiesen werden, an welcher Stelle in den Antragsunterlagen sich die Referenzinformationen zur Sicherheit befinden. Liegen für das Prüfpräparat Zulassungen in mehreren betroffenen Mitgliedstaaten mit verschiedenen Fachinformationen vor, wählt der Sponsor die unter Berücksichtigung der Sicherheit der Prüfungsteilnehmer am besten geeignete Fachinformation als Referenzinformationen zur Sicherheit aus.

8. Die Referenzinformationen zur Sicherheit können sich im Laufe der klinischen Prüfung ändern. Für die Zwecke der Meldung mutmaßlicher unerwarteter schwerwiegender Nebenwirkungen gilt die Fassung der Referenzinformationen zur Sicherheit zur Zeit des Auftretens der mutmaßlichen unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen. Daher wirkt sich eine Änderung der Referenzinformationen zur Sicherheit auf die Anzahl der zu meldenden mutmaßlichen unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen aus. Für die für die Zwecke des Jahressicherheitsberichts geltenden Referenzinformationen zur Sicherheit siehe Abschnitt 3.

9. Hat der berichterstattende Prüfer Informationen darüber vorgelegt, ob ein Ereignis zu erwarten ist, ist dies vom Sponsor zu berücksichtigen.

▼B

2.3. **Informationen für die Meldung mutmaßlicher unerwarteter schwerwiegender Nebenwirkungen**

10. Die Informationen müssen mindestens Folgendes umfassen:

a) gültige EU-Prüfungsnummer;

b) Studiennummer des Sponsors;

c) einen identifizierbaren kodierten Prüfungsteilnehmer;

d) einen identifizierbaren Berichterstatter;

e) eine mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung;

f) ein verdächtiges Prüfpräparat (einschließlich des Namenscodes des Wirkstoffs);

g) eine Kausalitätsbewertung.

11. Darüber hinaus sind zur korrekten elektronischen Verarbeitung des Berichts folgende verwaltungstechnische Informationen vorzulegen:

a) einheitliche Kennnummer des Sicherheitsberichts des Absenders;

b) Eingangstag der ursprünglichen Informationen von der Primärquelle;

c) Eingangstag der neuesten Informationen;

d) die weltweit einheitliche Kennzeichnungsnummer;

e) Kennnummer des Absenders.

2.4. **Folgeberichte über mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen**

12. Ist die Erstmeldung einer mutmaßlichen unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung gemäß Artikel 42 Absatz 2 Buchstabe a (tödlich oder lebensbedrohlich) 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 übermitteln.

13. Die Frist für die Erstmeldung (Tag 0 = Di 0) beginnt, sobald die Informationen, die die Mindestkriterien für die Meldung enthalten, beim Sponsor eingegangen sind.

14. Erhält der Sponsor signifikante neue Informationen über einen bereits gemeldeten Fall, wird die Frist wieder auf Tag 0 gesetzt, d. h. auf den Tag des Eingangs der neuen Informationen. Diese Informationen sind binnen 15 Tagen als Folgebericht zu melden.

15. Falls der ursprüngliche Bericht über eine mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung gemäß Artikel 42 Absatz 2 Buchstabe a (die ursprünglich nicht als tödlich oder lebensbedrohlich betrachtet wurde, sich jedoch dann als tödlich oder lebensbedrohlich erweist) unvollständig ist, wird so rasch wie möglich ein Folgebericht erstellt, jedenfalls aber binnen sieben Tagen, nachdem festgestellt wurde, dass die Nebenwirkung tödlich oder lebensbedrohlich ist. Der Sponsor übermittelt binnen zusätzlichen acht Tagen einen vollständigen Bericht.

16. 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 übermittelt wurde, muss eine kombinierte Meldung erfolgen.

2.5. **Entblindete Behandlungszuweisung**

17. Der Prüfer entblindet die Behandlungszuweisung eines Prüfungsteilnehmers im Laufe einer klinischen Prüfung nur dann, wenn eine Entblindung für die Sicherheit des Prüfungsteilnehmers relevant ist.

▼B

18. Bei der Meldung einer mutmaßlichen unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung an die Agentur entblindet der Sponsor nur die Behandlungszuweisung des Prüfungsteilnehmers, der von der mutmaßlichen unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung betroffen ist.

19. Wenn ein Ereignis möglicherweise eine mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung ist, nimmt der Sponsor nur für diesen Prüfungsteilnehmer eine Entblindung vor. Für die für die Durchführung der klinischen Prüfung sonstigen Verantwortlichen (Verwaltung, Aufsicht, Prüfer) und die für Datenanalyse und Ergebnisauswertung der klinischen Prüfung bei Prüfungsabschluss Verantwortlichen, wie Biometrie-Personal, muss die Verblindung beibehalten werden.

20. Auf unverblindete Informationen dürfen nur Personen Zugriff haben, die an der Sicherheitsberichterstattung an die Agentur und Überwachungsstellen für Datensicherheit („DSMB“) mitwirken müssen, oder Personen, die während der klinischen Prüfung laufende Sicherheitsbewertungen durchführen.

21. Im Falle von klinischen 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 muss der Sponsor im Prüfplan hervorheben, welche schwerwiegenden Ereignisse als krankheitsbedingt gelten und nicht einer systematischen Entblindung sowie der Pflicht zur beschleunigten Meldung unterliegen.

22. Wenn sich nach der Entblindung erweist, dass es sich um eine mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung handelt, gelten die Meldebestimmungen für mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen nach Artikel 42 und Abschnitt 2 dieses Anhangs.

3. JÄHRLICHE SICHERHEITSBERICHTERSTATTUNG DES SPONSORS

23. Der Bericht sollte als Anhang die Referenzinformationen zur Sicherheit enthalten, die zu Beginn des Berichtszeitraums galten.

24. Die zu Beginn des Berichtszeitraums geltenden Referenzinformationen zur Sicherheit dienen während des gesamten Berichtszeitraums als Referenzinformationen zur Sicherheit.

25. Wurden die Referenzinformationen zur Sicherheit während des Berichtszeitraums wesentlich geändert, so müssen diese Änderungen im jährlichen Sicherheitsbericht aufgeführt werden. Außerdem müssen in diesem Fall die geänderten Referenzinformationen zur Sicherheit als Anhang zum Bericht übermittelt werden, zusätzlich zu den zu Beginn des Berichtszeitraums geltenden Referenzinformationen zur Sicherheit. Trotz der Änderung der Referenzinformationen zur Sicherheit dienen die zu Beginn des Berichtszeitraums geltenden Referenzinformationen zur Sicherheit für den gesamten Berichtszeitraum als Referenzinformationen zur Sicherheit.

▼B

ANHANG IV

INHALT DER ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE DER KLINISCHEN PRÜFUNG

Die Zusammenfassung der Ergebnisse der klinischen Prüfung enthält Informationen zu folgenden Aspekten:

A. ANGABEN ZUR KLINISCHEN PRÜFUNG

1. Identifizierung der klinischen Prüfung (einschließlich Titel der Prüfung und Prüfplan-Codenummer);

2. Kennnummern (einschließlich EU-Prüfungsnummer, weitere Kennnummern);

3. Angaben zum Sponsor (einschließlich wissenschaftlicher und öffentlicher Kontaktstellen);

4. Einzelheiten der pädiatrischen Regulierung (einschließlich Informationen darüber, ob die klinischen Prüfung Teil eines pädiatrischen Prüfkonzepts ist);

5. Phase der Ergebnisanalyse (einschließlich Informationen über einen Tag für die Zwischendatenanalyse, Zwischen- oder Endphase der Analyse, Zeitpunkt des Abschlusses der gesamten klinischen Prüfung). Für klinischen Prüfungen, die an Studien über Prüfpräparate anknüpfen, die bereits genehmigt wurden und gemäß den Zulassungsbedingungen verwendet werden, sollten bei der Zusammenfassung der Ergebnisse auch die in den Gesamtergebnissen der klinischen Prüfung angeführten Bedenken hinsichtlich der einschlägigen Aspekte der Wirksamkeit des Arzneimittels erwähnt werden;

6. Allgemeine Informationen zur klinischen Prüfung (einschließlich Informationen über die Hauptziele der Prüfung, Prüfungsaufbau, wissenschaftliche Grundlagen und Erläuterung der Beweggründe für die Prüfung; Zeitpunkt des Beginns der Prüfung, zum Schutz der Prüfungsteilnehmer ergriffene Maßnahmen, Hintergrundtherapie und verwendete statistische Methoden);

7. Gruppe der Prüfungsteilnehmer (einschließlich Informationen zur tatsächlichen Zahl der in die klinischen Prüfung einbezogenen Personen in dem betreffenden Mitgliedstaat, der Union und in Drittländern; Aufschlüsselung nach Altersgruppe und nach Geschlecht);

B. VERWALTUNG DER PRÜFUNGSTEILNEHMER

1. Rekrutierung (einschließlich Informationen über die Anzahl der geprüften, rekrutierten und ausgeschiedenen Prüfungsteilnehmer; Einbeziehungs- und Ausschlusskriterien; Angaben zu Randomisierung und Verblindung; verwendete Prüfpräparate);

2. Zeitraum vor der Zuweisung;

3. Zeiträume nach der Zuweisung;

C. BASISMERKMALE

1. Basismerkmale (erforderlich) Alter

2. Basismerkmale (erforderlich) Geschlecht

3. Basismerkmale (optional) studienspezifische Merkmale

D. ENDPUNKTE

1. Endpunktdefinitionen ([1])

2. Endpunkt #1

Statistische Analysen

([1]) Es sind Informationen zu allen im Prüfplan festgelegten Endpunkten anzugeben.

▼B

3. Endpunkt #2

   Statistische Analysen

E. UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE

1. Angaben zu unerwünschten Ereignissen
2. Berichtsgruppe zu unerwünschten Ereignissen
3. Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
4. Nicht schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

F. ZUSÄTZLICHE INFORMATIONEN

1. Allgemeine wesentliche Änderungen
2. Allgemeine Unterbrechungen und Wiederaufnahmen
3. Einschränkungen, Auseinandersetzung mit den Ursachen einer etwaigen Voreingenommenheit sowie von Ungenauigkeiten und Vorsichtsmaßnahmen
4. Erklärung der übermittelnden Stelle zur Genauigkeit der übermittelten Informationen

▼B

ANHANG V

INHALT DER ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE DER KLINISCHEN PRÜFUNG FÜR LAIEN

Die Zusammenfassung der Ergebnisse der klinischen Prüfung für Laien enthält Informationen zu folgenden Aspekten:

1. Identifizierung der klinischen Prüfung (einschließlich Titel der Prüfung, Prüfplan-Codenummer, EU-Prüfungsnummer und weiterer Kennnummern)
2. Name und Kontaktangaben des Sponsors
3. Allgemeine Informationen zur klinischen Prüfung (einschließlich darüber, wo und wann die Prüfung durchgeführt wurde, Hauptziele der Prüfung und Erläuterung der Gründe für die Durchführung der Prüfung)
4. Gruppe der Prüfungsteilnehmer (einschließlich Informationen zur tatsächlichen Zahl der in die Prüfung einbezogenen Personen in dem betreffenden Mitgliedstaat, der Union und in Drittländern; Aufschlüsselung nach Altersgruppe und nach Geschlecht, Einbeziehungs- und Ausschlusskriterien)
5. Verwendete Prüfpräparate
6. Beschreibung der Nebenwirkungen und Häufigkeit ihres Auftretens
7. Gesamtergebnisse der klinischen Prüfung
8. Anmerkungen zum Ergebnis der klinischen Prüfung
9. Angabe, ob weiterführende klinischen Prüfungen vorgesehen sind
10. Angabe, wo zusätzliche Informationen zu finden sind

▼B

ANHANG VI

ETIKETTIERUNG DER PRÜF- UND HILFSPRÄPARATE

A. NICHT ZUGELASSENE PRÜFPRÄPARATE

A.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) der Name des Wirkstoffs und dessen Stärke oder Konzentration; im Falle verblindeter klinischer Prüfungen ist der Name des Wirkstoffs zusammen mit dem Namen des Komparators bzw. Placebos auf der Verpackung des nicht zugelassenen Prüfpräparats und des Komparators bzw. Placebos aufzuführen;

   c) Darreichungsform, Art der Verabreichung, Menge an Dosierungseinheiten;

   d) Chargen- oder Codenummer zur Kennzeichnung von Inhalt und Verpackungsvorgang;

   e) Kennnummer der klinischen Prüfung, der Prüfstelle, des Prüfers und des Sponsors erlaubt, sofern diese Angaben nicht an anderer Stelle aufgeführt sind;

   f) Identifikationsnummer des Prüfungsteilnehmers/Behandlungsnummer und gegebenenfalls Visitennummer;

   g) Name des Prüfers (sofern nicht in a oder e enthalten);

   h) Gebrauchsanweisung (es kann auf eine Beilage oder ein anderes erläuterndes Dokument verwiesen werden, die/das für den Prüfungsteilnehmer oder die das Präparat verabreichende Person bestimmt ist);

   i) Hinweis „Nur zur Verwendung in klinischen Prüfungen“ oder eine ähnliche Formulierung;

   j) Lagerungsbedingungen;

   k) Verwendungsdauer (Verfallstag oder gegebenenfalls Tag für Wiederholungsprüfung) — Angaben im Format Monat/Jahr und in einer Unklarheiten ausschließenden Weise und

   l) Hinweis „Für Kinder unzugänglich aufbewahren“, außer wenn das Präparat zur Verwendung in Prüfungen bestimmt ist, bei denen es die Prüfungsteilnehmer 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 Prüfungsteilnehmern eine Beilage oder Karte mit diesen Informationen ausgehändigt wurde und sie die Anweisung erhalten haben, diese jederzeit bei sich zu tragen.

A.2. **Begrenzte Etikettierung der Primärverpackung**

A.2.1. *Primärverpackung und äußere Umhüllung werden zusammen überreicht*

4. Sofern das Präparat dem Prüfungsteilnehmer 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 A.1 genannten

▼B

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 Prüfungen ohne Verblindung des Etiketts Bezeichnung/Kennzeichen des Präparats sowie Stärke/Konzentration;

c) Chargen- und/oder Codenummer zur Kennzeichnung von Inhalt und Verpackungsvorgang;

d) Kennnummer der klinischen Prüfung, 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 Prüfungsteilnehmers/Behandlungsnummer und gegebenenfalls Visitennummer und

f) Verwendungsdauer (Verfallstag oder gegebenenfalls Tag für Wiederholungsprüfung) — Angaben im Format Monat und Jahr und in einer Unklarheiten ausschließenden Weise.

A.2.2. *Kleine Primärverpackungen*

5. Im Falle von Primärverpackungen in Form einer Blisterverpackung oder kleiner Einheiten wie beispielsweise Ampullen, auf denen die in Abschnitt A.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 Prüfungen ohne Verblindung des Etiketts Bezeichnung/Kennzeichen des Präparates sowie Stärke/Konzentration;

c) Chargen- oder Codenummer zur Kennzeichnung von Inhalt und Verpackungsvorgang;

d) Kennnummer der klinischen Prüfung, 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 Prüfungsteilnehmers/Behandlungsnummer und gegebenenfalls Visitennummer und

f) Gebrauchszeitraum (Verfallstag oder gegebenenfalls Tag für Wiederholungsprüfung) — Angaben im Format Monat und Jahr und in einer Unklarheiten ausschließenden Weise.

B. 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;

c) eine Aufstellung über die qualitative und quantitative Zusammensetzung der Wirkstoffe je Maßeinheit;

d) Chargen- oder Codenummer zur Kennzeichnung von Inhalt und Verpackungsvorgang;

e) Kennnummer der klinischen Prüfung, die eine Identifikation der Prüfstelle, des Prüfers und des Prüfungsteilnehmers erlaubt;

▼B

f) Gebrauchsanweisung (es kann auf eine Beilage oder ein anderes erläuterndes Dokument verwiesen werden, die/das für den Prüfungsteilnehmer oder die das Präparat verabreichende Person bestimmt ist);

g) Hinweis „Nur zur Verwendung in klinischen Prüfungen“ oder eine ähnliche Formulierung;

h) Lagerungsbedingungen und

i) Verwendungsdauer (Verfallstag oder gegebenenfalls Tag für Wiederholungsprüfung).

C. ZUSÄTZLICHE KENNZEICHNUNG BEREITS ZUGELASSENER PRÜFPRÄPARATE

7. Folgende Angaben sind gemäß Artikel 67 Absatz 2 auf der Primärverpackung und der äußeren Umhüllung aufzuführen:

a) Name des Hauptansprechpartners;

b) Kennnummer der klinischen Prüfung, die eine Identifikation der Prüfstelle, des Prüfers, des Sponsors und des Prüfungsteilnehmers erlaubt;

c) Hinweis „Nur zur Verwendung in klinischen Prüfungen“ oder eine ähnliche Formulierung.

D. ERSETZEN VON INFORMATIONEN

8. Anders als die in Nummer 9 aufgelisteten Angaben dürfen die in den Abschnitten A, B und C aufgeführten Angaben auf dem Etikett eines Produkts entfallen und durch anderweitige Mechanismen zur Verfügung gestellt werden, z. B. Verwendung eines zentralen elektronischen Randomisierungssystems, Verwendung eines zentralen Informationssystems, vorausgesetzt, dass die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer und die Zuverlässigkeit und Belastbarkeit der Daten dadurch nicht beeinträchtigt werden. Eine solche Vorgehensweise ist im Prüfplan zu begründen.

9. Die in den folgenden Nummern genannten Angaben dürfen auf dem Etikett eines Produkts nicht weggelassen werden:

a) Nummer 1, Buchstaben b, c, d, f, j und k;

b) Nummer 4, Buchstaben b, c, e und f;

c) Nummer 5, Buchstaben b, c, e und f;

d) Nummer 6, Buchstaben b, d, e, h und i.

▼B

ANHANG VII

ÜBEREINSTIMMUNGSTABELLE

Richtlinie 2001/20/EG	Vorliegende Verordnung
Artikel 1 Absatz 1	Artikel 1 und Artikel 2 Absatz 1 und Absatz 2 Nummern 1, 2 und 4
Artikel 1 Absatz 2	Artikel 2 Absatz 2 Nummer 30
Artikel 1 Absatz 3 Unterabsatz 1	—
Artikel 1 Absatz 3 Unterabsatz 2	Artikel 47 Unterabsatz 3
Artikel 1 Absatz 4	Artikel 47 Unterabsatz 2
Artikel 2	Artikel 2
Artikel 3 Absatz 1	—
Artikel 3 Absatz 2	Artikel 4, 28, 29 und 76
Artikel 3 Absatz 3	Artikel 28 Absatz 1 Buchstabe f
Artikel 3 Absatz 4	Artikel 28 Absatz 1 Buchstabe g
Artikel 4	Artikel 10 Absatz 1, Artikel 28, 29 und 32
Artikel 5	Artikel 10 Absatz 2, Artikel 28, 29 und 31
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 54
Artikel 10 Buchstabe c	Artikel 37 und 38
Artikel 11	Artikel 81
Artikel 12	Artikel 77
Artikel 13 Absatz 1	Artikel 61 Absätze 1 bis 4
Artikel 13 Absatz 2	Artikel 61 Absatz 2
Artikel 13 Absatz 3 Unterabsatz 1	Artikel 62 Absatz 1, Artikel 63 Absätze 1 und 3
Artikel 13 Absatz 3 Unterabsatz 2	Artikel 63 Absatz 1
Artikel 13 Absatz 3 Unterabsatz 3	—
Artikel 13 Absatz 4	Artikel 62 Absatz 2
Artikel 13 Absatz 5	—
Artikel 14	Artikel 66 bis 70
Artikel 15 Absatz 1	Artikel 78 Absätze 1, 2 und 5
Artikel 15 Absatz 2	Artikel 78 Absatz 6

▼B

Richtlinie 2001/20/EG	Vorliegende Verordnung
Artikel 15 Absatz 3	—
Artikel 15 Absatz 4	—
Artikel 15 Absatz 5	Artikel 57 und 58, Artikel 78 Absatz 7
Artikel 16	Artikel 41
Artikel 17 Absatz 1 Buchstaben a bis c	Artikel 42
Artikel 17 Absatz 1 Buchstabe d	—
Artikel 17 Absatz 2	Artikel 43
Artikel 17 Absatz 3 Buchstabe a	—
Artikel 17 Absatz 3 Buchstabe b	Artikel 44 Absatz 1
Artikel 18	—
Artikel 19 Unterabsatz 1 erster Satz	Artikel 75
Artikel 19 Unterabsatz 1 zweiter Satz	Artikel 74
Artikel 19 Unterabsatz 2	Artikel 92
Artikel 19 Unterabsatz 3	—
Artikel 20	—
Artikel 21	Artikel 88
Artikel 22	—
Artikel 23	—
Artikel 24	—