

## II

(Mitteilungen)

MITTEILUNGEN DER ORGANE, EINRICHTUNGEN UND SONSTIGEN STELLEN  
DER EUROPÄISCHEN UNION

## EUROPÄISCHE KOMMISSION

**Mitteilung der Kommission — Ausführliche Anleitung zum Antrag auf Genehmigung der klinischen Prüfung eines Humanarzneimittels bei den zuständigen Behörden, zur Unterrichtung über signifikante Änderungen und zur Mitteilung über den Abschluss der klinischen Prüfung („CT 1“)**

(2010/C 82/01)

## 1. EINLEITUNG

## 1.1 Rechtsgrundlage

1. Grundlage dieser ausführlichen Anleitung ist Artikel 9 Absatz 8 der Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln<sup>(1)</sup> (nachstehend „Richtlinie 2001/20/EG“), in dem es heißt:

„In Konsultation mit den Mitgliedstaaten erstellt und veröffentlicht die Kommission ausführliche Anleitungen für

- a) die Vorlage und den Inhalt des Antrags gemäß Absatz 2 (d.h. die Einreichung eines gültigen Genehmigungsantrags bei der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats, in dem der Sponsor die klinische Prüfung durchzuführen beabsichtigt) sowie für die mit dem Antrag vorzulegenden Unterlagen in Bezug auf Qualität und Herstellung des Prüfpräparats, die toxikologischen und pharmakologischen Prüfungen, den Prüfplan und die klinischen Angaben zum Prüfpräparat, einschließlich der Prüferinformation,
- b) die Vorlage und den Inhalt des in Artikel 10 Buchstabe a genannten Änderungsvorschlags im Zusammenhang mit signifikanten Änderungen am Prüfplan,
- c) die Mitteilung bei Abschluss der klinischen Prüfung.“
2. Aspekte, die Ethik-Kommissionen betreffen, sind nur insofern Gegenstand dieser Anleitung, als Bestimmungen

der Richtlinie 2001/20/EG gleichermaßen auf die zuständigen nationalen Behörden wie auf Ethik-Kommissionen Anwendung finden. Damit gelten die folgenden Abschnitte dieser Anleitung auch für Ethik-Kommissionen:

- Verfahrensaspekte der Unterrichtung über „signifikante Änderungen“ (Abschnitte 3.1 bis 3.3 und 3.5 bis 3.8) sowie
- Mitteilung über den Abschluss der klinischen Prüfung (Abschnitt 4).

Zu anderen Aspekten wird auf die gesonderte Anleitung der Kommission verwiesen, deren Grundlage Artikel 8 der Richtlinie 2001/20/EG ist.

3. Nach Artikel 3 Absatz 1 der Richtlinie 2001/20/EG müssen nationale Anforderungen an klinische Prüfungen mit den in der Richtlinie 2001/20/EG vorgesehenen Verfahren und Fristen wie denjenigen für die Genehmigung einer klinischen Prüfung, für die Unterrichtung über eine signifikante Änderung und für die Mitteilung über den Abschluss der klinischen Prüfung in Einklang stehen. Das vorliegende Dokument enthält eine Anleitung zu diesen Aspekten.
4. EU-Mitgliedstaaten, Vertragsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraums („EWR“)<sup>(2)</sup> und Personen, die die Genehmigung einer klinischen Prüfung beantragen („Antragsteller“), über signifikante Änderungen unterrichten oder den Abschluss einer klinischen Prüfung in der EU mitteilen sollten die vorliegende Anleitung bei der Anwendung der Richtlinie 2001/20/EG berücksichtigen.

<sup>(1)</sup> ABl. L 121 vom 1.5.2001, S. 34.

<sup>(2)</sup> Für die Zwecke dieser Anleitungen sind Verweise auf die EU, EU-Mitgliedstaaten oder Mitgliedstaaten dahingehend zu verstehen, dass der EWR oder die Vertragsstaaten des EWR mit eingeschlossen sind, sofern nicht anders angegeben.

## 1.2 Anwendungsbereich

5. Gegenstand der vorliegenden Anleitung sind Genehmigungsanträge, Änderungen und Mitteilungen über den Abschluss der klinischen Prüfung im Anwendungsbereich der Richtlinie 2001/20/EG. Die Richtlinie 2001/20/EG findet auf alle klinischen Prüfungen Anwendung, die in Artikel 2 Buchstabe a dieser Richtlinie aufgeführt werden. Der Begriff „Arzneimittel“ bezieht sich auf Humanarzneimittel gemäß Artikel 1 Absatz 2 der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel<sup>(1)</sup> (nachstehend „Richtlinie 2001/83/EG“). Hierzu gehören Arzneimittel, deren pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung noch unsicher ist und erforscht wird.
6. Hierzu gehören ferner Arzneimittel, für die im EU-Arzneimittelrecht besondere Vorschriften gelten, wie etwa Arzneimittel für neuartige Therapien<sup>(2)</sup> oder aus menschlichem Blut oder Blutplasma hergestellte Arzneimittel gemäß Artikel 1 Absatz 10 der Richtlinie 2001/83/EG.
7. Die Richtlinie 2001/20/EG findet außerdem Anwendung auf interventionelle klinische Prüfungen mit Arzneimitteln für die pädiatrische Bevölkerungsgruppe und auf interventionelle klinische Prüfungen mit Arzneimitteln, die in einer (Krankenhaus-)Apotheke hergestellt oder rekonstituiert werden und den Teilnehmern an klinischen Prüfungen direkt verabreicht werden sollen.
8. Die in Artikel 3 der Richtlinie 2001/83/EG aufgeführten Ausnahmen sind für den Anwendungsbereich der Richtlinie 2001/20/EG und der vorliegenden Anleitung ohne Bedeutung.
9. Richtlinie 2001/20/EG findet keine Anwendung auf
- Medizinprodukte, aktive implantierbare medizinische Geräte und In-vitro-Diagnostika im Sinne des Gemeinschaftsrechts,<sup>(3)</sup>,<sup>(4)</sup>,<sup>(5)</sup>.

- kosmetische Mittel im Sinne des Gemeinschaftsrechts<sup>(6)</sup> und
- Lebensmittel im Sinne des Gemeinschaftsrechts<sup>(7)</sup>.

10. Um zwischen diesen sektorbezogenen Rechtsvorschriften Grenzen zu ziehen (z.B. zwischen Arzneimitteln und Lebensmitteln, Arzneimitteln und kosmetischen Mitteln oder Arzneimitteln und medizinischen Geräten), finden die in der Rechtsprechung des Europäischen Gerichtshofs festgelegten Kriterien Anwendung, und es wird auf die einschlägigen Leitlinien verwiesen.<sup>(8)</sup>

## 1.3 Begriffsbestimmungen

11. Die Begriffsbestimmungen der Richtlinie 2001/20/EG, ihrer Durchführungsrechtsakte und der maßgeblichen Anleitungen in ihrer derzeitigen Fassung finden auch auf diese Anleitung Anwendung. In Bezug auf die Durchführung enthalten insbesondere die folgenden Leitfäden wertvolle zusätzliche Begriffsbestimmungen:
- *Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other medicinal products used in Clinical Trials* (Leitfaden zu Prüfpräparaten und anderen in klinischen Prüfungen verwendeten Arzneimitteln) zum Begriff „Prüfpräparat“<sup>(9)</sup>,
  - Anhang 13 des Dokumentes *Guidelines on good manufacturing practice — Manufacture of investigational medicinal products* (Leitfaden zur guten Herstellungspraxis — Herstellung von Prüfpräparaten)<sup>(10)</sup>,
  - *Commission Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use* (Leitfaden der Kommission zur Pharmakovigilanz für Humanarzneimittel) zum Begriff „Nicht-interventionelle Prüfung“<sup>(11)</sup> und
  - *Questions and Answers Document on the Clinical Trials Directive* (Fragen-und-Antworten-Papier zur Richtlinie für klinische Prüfungen)<sup>(12)</sup>.

<sup>(1)</sup> ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67, in ihrer geänderten Fassung.

<sup>(2)</sup> Gemäß Artikel 2 Absatz 1 Buchstabe a der 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 (nachstehend „Verordnung (EG) Nr. 1394/2007“).

<sup>(3)</sup> Richtlinie 93/42/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte, ABl. L 169 vom 12.7.1993, S. 1, in ihrer geänderten Fassung.

<sup>(4)</sup> Richtlinie 90/385/EWG des Rates vom 20. Juni 1990 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über aktive implantierbare medizinische Geräte, ABl. L 189 vom 20.7.1990, S. 17, in ihrer geänderten Fassung.

<sup>(5)</sup> Richtlinie 98/79/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Oktober 1998 über In-vitro-Diagnostika, ABl. L 331 vom 7.12.1998, S. 1, in ihrer geänderten Fassung.

<sup>(6)</sup> Richtlinie 76/768/EWG des Rates vom 27. Juli 1976 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über kosmetische Mittel, ABl. L 262 vom 27.9.1976, S. 169, in ihrer geänderten Fassung.

<sup>(7)</sup> Verordnung (EG) Nr. 178/2002 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 28. Januar 2002 zur Festlegung der allgemeinen Grundsätze und Anforderungen des Lebensmittelrechts, zur Errichtung der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit und zur Festlegung von Verfahren zur Lebensmittelsicherheit, ABl. L 31 vom 1.2.2002, S. 1, in ihrer geänderten Fassung.

<sup>(8)</sup> Vgl. beispielsweise [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/cosmetics/cosmetic-products/borderline-products/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/cosmetics/cosmetic-products/borderline-products/index_en.htm)

<sup>(9)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(10)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(11)</sup> *Volume 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (Band 9A der Regelung der Arzneimittel der Europäischen Union), Sept. 2008, Teil 1, Ziffer 7.1, S. 90.

<sup>(12)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

12. Für die Zwecke dieser Anleitung bezeichnet der Begriff „betreffender Mitgliedstaat“ den Mitgliedstaat, in dem die klinische Prüfung durchgeführt werden soll, d.h. bei einer gegebenen klinischen Prüfung kann es auch mehrere betreffende Mitgliedstaaten geben (multinationale klinische Prüfungen). Der Begriff „ICH-Land“ bezeichnet ein 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) ist, d.h. die USA und Japan.

## 2. ANTRAG AUF GENEHMIGUNG EINER KLINISCHEN PRÜFUNG

### 2.1 Verfahrensaspekte

#### 2.1.1 Rechtsgrundlage

13. Artikel 9 Absatz 1 Unterabsatz 2 und Artikel 9 Absatz 2 der Richtlinie 2001/20/EG lauten wie folgt:

„Der Sponsor kann mit der klinischen Prüfung erst beginnen, wenn die Ethik-Kommission eine befürwortende Stellungnahme abgegeben hat und sofern die zuständige Behörde des betreffenden Mitgliedstaats dem Sponsor keine mit Gründen versehenen Einwände übermittelt hat. [...]

Vor Beginn einer klinischen Prüfung reicht der Sponsor bei der zuständigen Behörde des Mitgliedstaates, in dem er eine klinische Prüfung durchzuführen beabsichtigt, einen ordnungsgemäßen Genehmigungsantrag ein. <sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup> Vgl. auch Erwägungsgrund 11 der Richtlinie 2001/20/EG: „In der Regel sollte eine implizite Genehmigung vorgesehen werden, d. h., falls ein positives Votum der Ethik-Kommission vorliegt und die zuständige Behörde innerhalb einer bestimmten Frist keine Einwände erhebt, sollte mit den klinischen Prüfungen begonnen werden können.“

#### 2.1.2 Genehmigungsantrag, geltende Fristen und stillschweigende Genehmigung

14. Der Antragsteller reicht seinen Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung bei der zuständigen nationalen Behörde des betreffenden Mitgliedstaates ein.

15. Nach Artikel 9 Absatz 4 der Richtlinie 2001/20/EG muss die Prüfung eines ordnungsgemäßen Genehmigungsantrags durch die zuständige nationale Behörde so schnell wie möglich abgeschlossen werden und darf nicht länger als 60 Kalendertage dauern.

16. Die Prüfung auf Ordnungsgemäßheit des Genehmigungsantrags erfolgt innerhalb des Zeitraums von 60 Kalendertagen. Tag 0 ist der Eingangstag des Antrags. Handelt es sich um einen ordnungsgemäßen Antrag und sind bis Tag 60 keine mit Gründen versehenen Einwände vorgebracht worden, ist die klinische Prüfung von der zuständigen nationalen Behörde des betreffenden Mitgliedstaates genehmigt („stillschweigende Genehmigung“ <sup>(1)</sup>).

<sup>(1)</sup> In dieser Anleitung wird durchgehend der Begriff „Genehmigung“ verwendet.

17. Allerdings führt Artikel 9 Absätze 4, 5 und 6 der Richtlinie 2001/20/EG für bestimmte Arzneimittel wichtige Ausnahmen von den Vorschriften zu den Fristen und zur stillschweigenden Genehmigung auf; dies betrifft z.B. Mittel, deren aktive Substanz ein biologisches Produkt menschlichen oder tierischen Ursprungs ist oder biologische Bestandteile menschlichen oder tierischen Ursprungs enthält, oder die zu ihrer Herstellung derartige Bestandteile erfordern. Ausnahmen gelten auch für Arzneimittel zur Gentherapie und zur somatischen Zelltherapie einschließlich xenogener Zelltherapie sowie für alle Arzneimittel, die genetisch veränderte Organismen enthalten.

#### 2.1.3 Umfang der Genehmigung

18. Die Genehmigung einer klinischen Prüfung durch die zuständige nationale Behörde gilt für eine klinische Prüfung, die in dem betreffenden Mitgliedstaat durchgeführt wird. Die Genehmigung ist nicht als wissenschaftliche Beratung zum Entwicklungsprogramm des untersuchten Prüfpräparats zu verstehen.

#### 2.1.4 Folgemaßnahmen zum Genehmigungsantrag

##### 2.1.4.1 Ungültiger Antrag

19. Ist ein Antrag ungültig, teilt die zuständige nationale Behörde dies dem Antragsteller innerhalb der ersten 10 Kalendertage des unter Abschnitt 2.1.2 genannten Zeitraums mit. Die Mitteilung ist mit Gründen zu versehen.

##### 2.1.4.2 Änderung der eingereichten Unterlagen in der Beurteilungsphase

20. Nach dem Einreichen eines Genehmigungsantrags können sich die zugehörigen Unterlagen ändern. Mögliche Ursachen hierfür sind die folgenden:

— eine Mitteilung der zuständigen nationalen Behörde, dass der Antrag ungültig ist (siehe Abschnitt 2.1.4.1): In diesem Fall beginnt die in Artikel 9 Absatz 4 der Richtlinie 2001/20/EG genannte Frist erneut, sobald ein gültiger Antrag eingegangen ist;

— eine Initiative des Antragstellers: In der Praxis kann der Antragsteller an einer Änderung der vorgelegten Unterlagen interessiert sein. Anlass hierfür können mit Gründen versehene Einwände eines anderen betreffenden Mitgliedstaates oder Drittlandes sein, wenn der Antragsteller sicherstellen möchte, dass die vorgelegten Unterlagen in allen Mitgliedstaaten/Drittländern identisch sind. In diesem Fall beginnt die in Artikel 9 Absatz 4 der Richtlinie 2001/20/EG genannte Frist erneut;

— die Mitteilung der mit Gründen versehenen Einwände durch die zuständige Stelle des betreffenden Mitgliedstaates: In diesem Fall kommt Artikel 9 Absatz 3 der Richtlinie 2001/20/EG zur Anwendung.

### 2.1.4.3 Rücknahme

21. Unerwartete Ereignisse oder zusätzliche Informationen können es erforderlich machen, dass der Antragsteller seinen Genehmigungsantrag zurücknimmt, bevor die zuständige nationale Behörde über die Genehmigung beschlossen hat. Der Antragsteller sollte die nationale zuständige Behörde des betreffenden Mitgliedstaates unterrichten, sobald er den Entschluss fasst, seinen Antrag zurückzunehmen. Der Erstkontakt sollte per Fax oder E-Mail unter Angabe der EudraCT-Nummer und der sonstigen Prüfungsbezeichnung hergestellt werden. Einem telefonischen Erstkontakt sollte aus Gründen der Rückverfolgbarkeit noch ein Fax oder eine E-Mail folgen. Nach dem Erstkontakt sollte dann schnellstmöglich ein förmliches Rücknahmeschreiben mit einer kurzen Darlegung der Gründe übermittelt werden.

22. Wenn der Antragsteller seinen Antrag erneut stellen möchte, muss er ihn in seinem Anschreiben („Wiedervorgescreiben“) und im betreffenden Feld des Antragsformulars für die klinische Prüfung als erneute Einreichung kennzeichnen. Dabei wird die ursprüngliche EudraCT-Nummer mit einem Buchstaben nach der Ziffernfolge verwendet: A für die erste Wiedervorlage, B für die zweite Wiedervorlage usw.

### 2.1.5 Berührungspunkte mit anderen Anforderungen für die Genehmigung

23. Je nach Sachlage sollte der Antragsteller dafür sorgen, dass die Anträge auch anderen Anforderungen an klinische Prüfungen mit Prüfpräparaten genügen. Handelt es sich beim Prüfpräparat beispielsweise um einen genetisch veränderten Organismus („GVO“), muss gegebenenfalls von der einschlägigen zuständigen Behörde des betreffenden Mitgliedstaates die Genehmigung zur Anwendung in geschlossenen Systemen oder zur absichtlichen Freisetzung nach Richtlinie 90/219/EWG des Rates vom 23. April 1990 über die Anwendung genetisch veränderter Mikroorganismen in geschlossenen Systemen<sup>(1)</sup> oder nach 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<sup>(2)</sup> eingeholt werden.

### 2.1.6 Sonstiges

24. Antragsunterlagen sollten nur in elektronischer Fassung eingereicht werden, d.h. über ein Telematiksystem (wenn dieses national verfügbar ist), per E-Mail oder als per Post versandte CD-ROM. Auf Papier versandte Unterlagen sollten sich auf das unterzeichnete Anschreiben beschränken.

25. Die Kommission ermutigt die zuständigen nationalen Behörden, im Schriftverkehr mit den Antragstellern und bei Unterlagen, die nicht für die Öffentlichkeit oder für Teilnehmer an klinischen Prüfungen bestimmt sind, die englische Sprache zu akzeptieren.

## 2.2 Zuteilung der EudraCT-Nummer

26. Bevor der Antragsteller seinen Antrag bei der zuständigen nationalen Behörde einreicht, sollte er bei EudraCT, dem Gemeinschaftssystem für klinische Prüfungen<sup>(3)</sup>, eine einmalige EudraCT-Nummer beantragen. Das dafür zu verwendende Verfahren wird im Dokument „Detailed guidance on the European clinical trials database“ (Ausführliche Anleitung zur Europäischen Datenbank für klinische Prüfungen)<sup>(4)</sup> beschrieben. Diese Nummer identifiziert den Prüfplan unabhängig davon, ob die Prüfung in einer oder mehreren Prüfstellen und in einem oder mehreren Mitgliedstaaten durchgeführt wird. Damit die Datenbank dem Antragsteller automatisch eine EudraCT-Nummer zuteilen kann, werden von ihm einige Angaben benötigt.<sup>(5)</sup>

## 2.3 Anschreiben

27. Der Antragsteller sollte seinem Antrag ein unterzeichnetes Anschreiben beifügen. Die Betreffzeile enthält die EudraCT-Nummer, die unveränderliche Prüfplan-Codenummer des Sponsors (sofern verfügbar) und den Titel der Prüfung.

28. In seinem Anschreiben sollte der Antragsteller die Besonderheiten der Prüfung hervorheben.

29. Bis auf die folgenden sind im Anschreiben jedoch keine Angaben zu wiederholen, die bereits im Antragsformular für klinische Prüfungen enthalten sind:

- Besondere Merkmale der Bevölkerungsgruppe, an der die Prüfung durchgeführt wird, wie z.B. Teilnehmer an klinischen Prüfungen, die zur Einwilligung nach Aufklärung nicht in der Lage sind, oder Minderjährige,
- ob die Prüfung die erstmalige Verabreichung eines neuen Wirkstoffs an Menschen mit einschließt,
- ob im Zusammenhang mit der Prüfung oder dem Prüfpräparat eine wissenschaftliche Beratung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur („die Agentur“) oder die zuständige nationale Stelle eines Mitgliedstaates oder Drittlandes erfolgt ist, und
- ob die Prüfung Teil eines pädiatrischen Prüfkonzepts („PIP“) im Sinne von Teil II Kapitel 3 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel<sup>(6)</sup> ist oder werden soll. Sofern die Agentur bereits einen Beschluss zum pädiatrischen Prüfkonzept gefasst hat, sollte im Anschreiben der Link zum Beschluss der Agentur auf deren Website aufgeführt werden (siehe auch Abschnitt 2.9).

<sup>(3)</sup> <https://eudract.ema.europa.eu/>

<sup>(4)</sup> EudraLex, Band 10; [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(5)</sup> Zu beachten ist, dass pädiatrische klinische Prüfungen, die Teil eines gebilligten pädiatrischen Prüfkonzepts sind und in einem Drittland durchgeführt werden, ebenfalls in EudraCT einzugeben sind (vgl. Ziffer 2.2.1 der Mitteilung der Kommission 2009/C28/01).

<sup>(6)</sup> ABl. L 378 vom 27.11.2006, S. 1.

<sup>(1)</sup> ABl. L 117 vom 8.5.1990, S. 1, in ihrer geänderten Fassung.

<sup>(2)</sup> ABl. L 106 vom 17.4.2001, S. 1, in ihrer geänderten Fassung.

30. Der Antragsteller sollte in seinem Anschreiben darauf hinweisen, ob es sich beim Prüfpräparat oder Nicht-Prüfpräparat um ein Narkotikum oder Psychotropikum handelt.
31. Der Antragsteller sollte mitteilen, wo die einschlägigen Informationen in den Antragsunterlagen zu finden sind.
32. Der Antragsteller sollte in seinem Anschreiben präzise mitteilen, an welcher Stelle der Antragsunterlagen die Referenzinformationen zur Sicherheit enthalten sind, anhand deren beurteilt werden kann, ob es sich bei einer Nebenwirkung um eine mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkung („SUSAR“) handelt.
33. Im Falle eines Wiedervorlageschreibens (siehe Abschnitt 2.1.4.3) sollte der Antragsteller die Änderungen gegenüber der vorigen Einreichung hervorheben.

#### 2.4 Antragsformular für klinische Prüfungen

34. Für klinische Prüfungen, die in den Anwendungsbereich der Richtlinie 2001/20/EG fallen, gibt es ein einziges, EU-weit gültiges Antragsformular für klinische Prüfungen, das in Band 10 von *EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (EudraLex — Regelung der Arzneimittel der Europäischen Union) bereitgestellt und veröffentlicht wird <sup>(1)</sup>.
35. Einige Angaben in diesem Formular (etwa die zum Antragsteller und zu den Namen der Prüfer) sind nur in einem Mitgliedstaat relevant.
36. Mit seiner Unterschrift bestätigt der Antragsteller, dass sich der Sponsor von Folgendem überzeugt hat:
- Die erteilten Auskünfte sind vollständig,
  - die beigelegten Unterlagen vermitteln ein genaues Bild der verfügbaren Informationen,
  - die klinische Prüfung wird nach Maßgabe des Prüfplans durchgeführt, und
  - die klinische Prüfung sowie die Meldung von mutmaßlichen unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen und von Informationen im Zusammenhang mit den Ergebnissen erfolgen im Rahmen der anwendbaren Rechtsvorschriften.
37. Wird das Formular als Papierfassung eingereicht (vgl. Abschnitt 2.1.6), speichert der Antragsteller den vollständigen Datensatz des Antragsformulars für die klinische Prüfung mithilfe des Dienstprogramms als XML-Datei und fügt eine elektronische Kopie dieser Datei auf CD-ROM bei.

38. Weitere Informationen zum Antragsformular für klinische Prüfungen und dazu, wie es auszufüllen ist, enthalten die aktuellen Fassungen der folgenden Dokumente:
- *Detailed guidance on the European clinical trials database* (Ausführliche Anleitung zur Europäischen Datenbank für klinische Prüfungen) <sup>(2)</sup>,
  - *EudraCT User Manual* (EudraCT-Benutzerhandbuch) <sup>(3)</sup> und
  - *EudraCT Frequently Asked Questions* (Häufig gestellte Fragen zu EudraCT) <sup>(4)</sup>.
39. Außerdem betreibt die Agentur einen Helpdesk, der Antragsteller bei Fragen zu EudraCT unterstützt <sup>(5)</sup>.
40. Bestimmte Angaben im Antragsformular für klinische Prüfungen werden veröffentlicht, nachdem die zuständige nationale Behörde des betreffenden Mitgliedstaates sie in EudraCT eingegeben hat. Dazu werden bestimmte Datenfelder von EudraCT nach Maßgabe der von der Kommission veröffentlichten geltenden Leitlinien für die Öffentlichkeit freigegeben <sup>(6)</sup>.

#### 2.5 Prüfplan

41. Nach Artikel 2 Buchstabe h erster Satz der Richtlinie 2001/20/EG hat der Begriff „Prüfplan“ folgende Bedeutung: „Unterlagen, in denen Zielsetzung(en), Planung, Methodik, statistische Überlegungen und Organisation einer Prüfung beschrieben sind“.
42. Der Prüfplan sollte durch einen Titel, die für alle seine Versionen unveränderte Prüfplan-Codenummer des Sponsors (sofern verfügbar), ein Datum und eine Versionsnummer, die bei allen Änderungen aktualisiert werden, sowie durch einen Kurztitel oder zugeordneten Namen gekennzeichnet werden.
43. Zum Inhalt und Format des Prüfplans wird auf Abschnitt 6 des Dokumentes *Community guideline on Good Clinical Practice* (Gemeinschaftsleitfaden zur guten klinischen Praxis, CPMP/ICH/135/95) <sup>(7)</sup> verwiesen. Der Prüfplan sollte insbesondere folgende Bestandteile enthalten:
- Eine klare und unzweideutige Definition, wann die betreffende Prüfung beendet ist (in den meisten Fällen wird dies das Datum der letzten Visite des letzten an der Prüfung beteiligten Patienten sein; Abweichungen davon sind im Prüfplan zu begründen), sowie

<sup>(1)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(2)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(3)</sup> <http://eudract.ema.europa.eu/document.html>

<sup>(4)</sup> <http://eudract.ema.europa.eu/document.html>

<sup>(5)</sup> EudraCT-Helpdesk, E-Mail: [eudract@ema.europa.eu](mailto:eudract@ema.europa.eu), Tel. +44 2075237523, Fax +44 2074188669.

<sup>(6)</sup> EudraLex, Band 10, Kapitel V, [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(7)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

- eine Beschreibung des Plans für die Bereitstellung zusätzlicher Betreuung der Prüfungsteilnehmer nach deren Teilnahme, sofern diese sich von dem unterscheidet, was bei ihrem Gesundheitszustand üblicherweise zu erwarten wäre.
44. Der Prüfplan sollte deutlich auf Teilstudien eingehen, die in allen oder nur in bestimmten Prüfstellen durchgeführt werden.
45. Der Prüfplan sollte außerdem alle Informationen enthalten, die für die Bewertung der klinischen Prüfung durch die Ethik-Kommission von Bedeutung sind. Dazu sollten die folgenden Informationen Bestandteil des Prüfplans sein:
- Eine Diskussion der Relevanz der klinischen Prüfung und ihrer Planung, um eine Bewertung im Hinblick auf Artikel 6 Absatz 3 Buchstabe a der Richtlinie 2001/20/EG zu ermöglichen,
  - die in Artikel 3 Absatz 2 Buchstabe a der Richtlinie 2001/20/EG vorgeschriebene Bewertung des erwarteten Nutzens und der erwarteten Risiken (vgl. Artikel 6 Absatz 3 Buchstabe b der Richtlinie 2001/20/EG),
  - eine Rechtfertigung der Teilnahme von Personen, die zur Einwilligung nach Aufklärung nicht in der Lage sind, oder von sonstigen besonderen Personengruppen wie Minderjährigen (vgl. Artikel 6 Absatz 3 Buchstabe g der Richtlinie 2001/20/EG) und
  - eine ausführliche Beschreibung des Auswahlverfahrens und des Verfahrens für die Einholung der Einwilligung nach Aufklärung insbesondere dann, wenn die Teilnehmer zur Einwilligung nach Aufklärung nicht in der Lage sind (vgl. Artikel 6 Absatz 3 Buchstabe k der Richtlinie 2001/20/EG).
46. Weitere Einzelheiten enthält die gesonderte Anleitung der Kommission auf Grundlage von Artikel 8 der Richtlinie 2001/20/EG.
47. Gegebenenfalls möchte ein Sponsor eine klinische Prüfung mit einem Wirkstoff durchführen, der in der Europäischen Union unter verschiedenen Handelsbezeichnungen in unterschiedlichen Arzneimitteln verfügbar ist, die im betreffenden Mitgliedstaat zugelassen wurden. Dies kann beispielsweise dann der Fall sein, wenn die örtliche klinische Praxis in den einzelnen klinischen Prüfstellen des betreffenden Mitgliedstaates berücksichtigt werden soll. In diesem Fall kann der Prüfplan die Behandlung ausschließlich über den Wirkstoff oder über den anatomisch-therapeutisch-chemischen Code (ATC-Code, Level 3-5) festlegen, ohne dass die Handelsbezeichnung für jedes Produkt angegeben werden muss.
48. Für die Berichte über unerwünschte Ereignisse gilt Folgendes:
- Im Prüfplan können schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aufgeführt werden, bei denen eine unverzügliche Berichterstattung der Prüfer nicht erforderlich ist (vgl. Artikel 16 Absatz 1 der Richtlinie 2001/20/EG),
  - der Prüfplan bezeichnet für die Unbedenklichkeitsbewertungen entscheidende unerwünschte Ereignisse oder Laboranomalien, die dem Sponsor mitzuteilen sind (vgl. Artikel 16 Absatz 2 der Richtlinie 2001/20/EG).
49. In bestimmten Fällen kann es auch erforderlich sein, im Prüfplan auf Fragen zur Entblindung des Prüfpräparates einzugehen. Bezüglich näherer Einzelheiten wird auf die Leitlinien zur Berichterstattung über unerwünschte Nebenwirkungen verwiesen, die in Band 10 von *EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (EudraLex — Regelung der Arzneimittel der Europäischen Union) veröffentlicht worden sind <sup>(1)</sup>.
50. Wenn es um klinische Prüfungen zur Erstanwendung am Menschen geht, bietet das Dokument *Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products* (Leitfaden zur Ermittlung und Minderung von Risiken bei klinische Prüfungen zur Erstanwendung von Prüfpräparaten am Menschen) weitere Anleitung <sup>(2)</sup>.
51. Dem Prüfplan sollte eine Zusammenfassung des Prüfplans beigefügt werden.
52. Der Prüfplan sollte vom Sponsor und den folgenden Personen unterzeichnet werden:
- bei einer Prüfung mit mehreren Prüfstellen (darunter auch multinationale Studien) vom übergeordneten koordinierenden Prüfer oder
  - bei einer Einzelprüfstelle vom Hauptprüfer.

## 2.6 Prüferinformation

53. Nach Artikel 2 Buchstabe g der Richtlinie 2001/20/EG hat der Begriff „Prüferinformation“ („IB“) folgende Bedeutung: „eine Zusammenstellung der für die Untersuchungen mit Prüfpräparaten am Menschen relevanten klinischen und nichtklinischen Daten über die betreffenden Präparate“.
54. Dem Antrag auf Genehmigung einer Prüfung ist eine Prüferinformation oder ein Dokument beizufügen, das sie ersetzt (siehe weiter unten). Sie soll Prüfern und anderen an der Prüfung Beteiligten Informationen vermitteln, die ihnen das Grundlagenverständnis wichtiger Merkmale des Prüfplans (z.B. Dosis, Dosishäufigkeit/Dosisintervall, Verabreichungsarten und Überwachungsverfahren für die Arzneimittelsicherheit) und deren Einhaltung erleichtert.

<sup>(1)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(2)</sup> EMEA/CHMP/SWP/28367/07 (siehe <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/swp/2836707enfin.pdf>).

55. Inhalt und Format der Prüferinformation sowie die Verfahren zu ihrer Aktualisierung müssen Artikel 8 Absatz 1 der Richtlinie 2005/28/EG der Kommission zur Festlegung von Grundsätzen und ausführlichen Leitlinien der guten klinischen Praxis für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate sowie von Anforderungen für die Erteilung einer Genehmigung zur Herstellung oder Einfuhr solcher Produkte<sup>(1)</sup> (nachstehend „Richtlinie 2005/28/EG“) und dem Dokument *Community guideline on Good Clinical Practice* (Gemeinschaftsleitfaden zur guten klinischen Praxis, CPMP/ICH/135/95) entsprechen. Bei ihrer Erstellung sind alle verfügbaren, die Begründung der vorgeschlagenen klinischen Prüfung und die sichere Verwendung des Prüfpräparats unterstützenden Informationen und Nachweise zu berücksichtigen und in Form von Zusammenfassungen darzulegen.
56. An die Stelle der Prüferinformation kann die genehmigte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels („SmPC“ – im Folgenden „Fachinformation“) treten, wenn das Prüfpräparat in einem Mitgliedstaat oder ICH-Land zugelassen ist und gemäß den Bestimmungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen (im Folgenden „Zulassung“) verwendet wird. Bei ICH-Ländern ist das der Fachinformation entsprechende Dokument zu verwenden. Unterscheiden sich die Anwendungsbedingungen in der klinischen Prüfung von den genehmigten, ist die Fachinformation durch eine Zusammenstellung der relevanten klinischen und nichtklinischen Daten zu ergänzen, die die Verwendung des Prüfpräparats in der klinischen Prüfung unterstützen. Wird das Prüfpräparat im Prüfplan nur durch seinen Wirkstoff gekennzeichnet, wählt der Sponsor für alle Arzneimittel, die diesen Wirkstoff enthalten und in einer klinischen Prüfstelle verwendet werden, eine der Prüferinformation gleichwertige Fachinformation aus.
57. Ist in einer multinationalen Studie das in den einzelnen Mitgliedstaaten zu verwendende Arzneimittel auf nationaler Ebene zugelassen worden, und unterscheidet sich die Fachinformation je nach Mitgliedstaat, wählt der Sponsor eine Fachinformation als Ersatz für die Prüferinformation der gesamten klinischen Prüfung aus, und zwar diejenige, die für die Gewährleistung der Patientensicherheit am besten geeignet ist.
58. Die von der zuständigen nationalen Behörde genehmigte Prüferinformation in ihrer neuesten Fassung oder ein gleichwertiges Dokument (bei vermarkteten Arzneimitteln z. B. die Fachinformation) dienen als Referenzinformationen zur Sicherheit, anhand deren beurteilt wird, mit welcher Wahrscheinlichkeit bei der klinischen Prüfung Nebenwirkungen auftreten können.
- sätzlicher Informationen über die zugelassene Form verwendet wird“.
60. Die Unterlagen zum Prüfpräparat müssen Angaben zur Qualität aller Prüfpräparate (d.h. Referenzsubstanz und Placebo) und zur Herstellung und Kontrolle der Prüfpräparate sowie Daten aus nichtklinischen Studien und aus der klinischen Anwendung enthalten. Wurde für das Prüfpräparat eine Zulassung erteilt, sind Unterlagen zum Prüfpräparat häufig nicht erforderlich. Diesbezüglich wird auf Abschnitt 2.7.1 (zur Konformität mit der guten Herstellungspraxis) und Abschnitt 2.7.2 (zu den Daten) verwiesen.
- 2.7.1 *Konformität mit der guten Herstellungspraxis*
61. Zur Konformität mit der guten Herstellungspraxis müssen in den folgenden Fällen keine Unterlagen eingereicht werden:
- Für das Prüfpräparat wurde eine Zulassung in der EU oder in einem ICH-Land erteilt, es ist unverändert und wird in der EU hergestellt, oder
  - das Prüfpräparat wird nicht in der EU hergestellt, es wurde aber eine Zulassung in der EU erteilt, und das Prüfpräparat ist unverändert.
62. Wurde für das Prüfpräparat keine Zulassung in der EU oder in einem ICH-Land erteilt und wird es nicht in der EU hergestellt, sind die folgenden Unterlagen einzureichen:
- gemäß Artikel 13 Absatz 1 der Richtlinie 2001/20/EG eine Kopie der Einfuhrgenehmigung und
  - die Bescheinigung einer sachkundigen Person in der EU, dass die Herstellung in Konformität mit einer guten Herstellungspraxis erfolgt, die der in der EU mindestens gleichwertig ist. Abkommen über die gegenseitige Anerkennung zwischen der EU und Drittländern enthalten besondere Regelungen für diese Bescheinigung.<sup>(2)</sup>
63. Um die Konformität mit der guten Herstellungspraxis im Sinne der Richtlinie 2003/94/EG und des ausführlichen Durchführungsleitfadens für Prüfpräparate<sup>(3)</sup> zu dokumentieren, reicht der Antragsteller in allen anderen Fällen nach Artikel 13 Absatz 1 der Richtlinie 2001/20/EG eine Kopie der Herstellungs-/Einfuhrgenehmigung ein, aus der deren Umfang hervorgeht.
- 2.7.2 *Daten zum Prüfpräparat*
- 2.7.2.1 *Einleitende Bemerkungen*
64. Was die Daten betrifft, können die Unterlagen zum Prüfpräparat durch andere Dokumentationen ersetzt werden, die entweder allein oder zusammen mit vereinfachten Unterlagen zum Prüfpräparat eingereicht werden. Die Einzelheiten dieser „vereinfachten Unterlagen zum Prüfpräparat“ werden unter Abschnitt 2.7.3 beschrieben.

## 2.7 Unterlagen zum Prüfpräparat

59. Artikel 2 Buchstabe d der Richtlinie 2001/20/EG bestimmt den Begriff „Prüfpräparat“ wie folgt:

„eine pharmazeutische Form eines Wirkstoffs oder Placebos, die in einer klinischen Prüfung getestet oder als Referenzsubstanz verwendet wird; ferner ein zugelassenes Produkt, wenn es in einer anderen als der zugelassenen Form verwendet oder bereitgestellt wird (andere Darreichungsform oder Verpackung) oder für ein nicht zugelassenes Anwendungsgebiet eingesetzt oder zum Erhalt zu-

<sup>(2)</sup> Nähere Informationen sind verfügbar unter <http://www.ema.europa.eu/Inspections/docs/000204en.pdf>

<sup>(3)</sup> Anhang 13 zu Band 4 von *EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (EudraLex — Regelung der Arzneimittel der Europäischen Union), [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(1)</sup> ABl. L 91 vom 9.4.2005, S. 13.

65. Die Unterlagen zum Prüfpräparat sollten am Anfang ein ausführliches Inhaltsverzeichnis und ein Glossar enthalten.
66. Die Informationen in den Unterlagen zum Prüfpräparat sollten präzise sein, ohne dass der Umfang dieser Unterlagen unnötig groß ist. Daten sind vorzugsweise in Tabellenform darzustellen; ein kurzer Begleittext verweist auf die wichtigsten Aspekte.
67. Die Agentur hat auch einen Leitfaden zu den verschiedenen Arten von Prüfpräparaten erarbeitet, der in Band 3 von *EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (EudraLex — Regelung der Arzneimittel der Europäischen Union) verfügbar ist <sup>(1)</sup>.

#### 2.7.2.2 Daten zur Qualität

68. Die zur Qualität eingereichten Daten sollten logisch strukturiert sein; dazu können beispielsweise die Überschriften des Dokumentes *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials* (Leitfaden zu den Anforderungen an die chemische und pharmazeutische Qualitätsdokumentation für Prüfpräparate in klinischen Prüfungen) <sup>(2)</sup> dienen. Dieses Dokument enthält auch einen Leitfaden für die Qualität von Placebos.
69. In Bezug auf biotechnologische Prüfpräparate wird auf das Dokument *Guideline on virus safety evaluation of biotechnological investigational medicinal products* (Leitfaden zur Unbedenklichkeitsbewertung von biotechnologischen Prüfpräparaten hinsichtlich Viren) in seiner geänderten Fassung verwiesen <sup>(3)</sup>.
70. In außergewöhnlichen Fällen, in denen die Spezifikationen keine Verunreinigungen zulassen, oder in denen unerwartete (in den Spezifikationen nicht berücksichtigte) Verunreinigungen nachgewiesen werden, ist die Analysebescheinigung für die geprüften Arzneimittel beizufügen. Der Antragsteller sollte prüfen, ob ein TSE-Zertifikat einzureichen ist.

#### 2.7.2.3 Nichtklinische Daten zur Pharmakologie und Toxikologie

71. Der Antragsteller sollte außerdem Zusammenfassungen der nichtklinischen Daten zur Pharmakologie und Toxikologie aller Prüfpräparate vorlegen, die in der klinischen Prüfung verwendet werden. Ferner sollte er eine Referenzliste der durchgeführten Studien und ein angemessenes Literaturverzeichnis einreichen. Auf Anfrage sollten die vollständigen Daten der Studien und Kopien der Unterlagen zur Verfügung gestellt werden. Daten sind vorzugsweise in Tabellenform darzustellen, wenn dies angemessen ist; ein kurzer Begleittext verweist auf die wichtigsten Aspekte. Die Zusammenfassungen der durchgeführten Studien sollten die Beurteilung erlauben, ob sie angemessen waren und nach einem zulässigen Prüfplan durchgeführt wurden.

72. Die zur Pharmakologie und Toxikologie eingereichten nichtklinischen Daten sollten logisch strukturiert sein; dazu können beispielsweise die Überschriften der aktuellen Fassung von Modul 4 des *Common Technical Document* (Gemeinsames Technisches Dokument) <sup>(4)</sup> oder des eCTD-Formats verwendet werden.

73. Dazu wird auf die speziellen Leitlinien der Gemeinschaft in Band 3 von *EudraLex* <sup>(5)</sup> und insbesondere auf das Dokument *Note for guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals* (Leitfaden für nichtklinische Unbedenklichkeitsstudien zur Durchführung von klinischen Prüfungen am Menschen und zur Zulassung von pharmazeutischen Erzeugnissen) in seiner geänderten Fassung (CPMP/ICH/286/95) verwiesen.

74. In diesem Abschnitt sollten eine kritische Analyse der Daten, in der auch Datenauslassungen begründet werden, und eine Beurteilung der Unbedenklichkeit des Produkts im Kontext der vorgeschlagenen klinischen Prüfung vorgelegt werden, und nicht nur ein Sachbericht zu den durchgeführten Studien.

75. Die Prüfpläne sollten, falls zutreffend, den Anforderungen der Leitlinien zur Guten Laborpraxis („GLP“) entsprechen. Der Antragsteller legt eine Erklärung zum GLP-Status aller Studien vor.

76. Das für die Toxizitätsstudien verwendete Versuchsmaterial sollte im Hinblick auf die qualitativen und quantitativen Verunreinigungsprofile repräsentativ für das Material sein, das zur Verwendung in der klinischen Prüfung vorgeschlagen wird. Die Zubereitung des Versuchsmaterials sollte den hierfür erforderlichen Kontrollen unterzogen werden, um die Validität der Studie zu unterstützen.

#### 2.7.2.4 Daten zu früheren klinischen Prüfungen und Humanerfahrungen

77. Die zu früheren klinischen Prüfungen und Humanerfahrungen eingereichten Daten sollten logisch strukturiert sein; dazu können beispielsweise die Überschriften der aktuellen Fassung von Modul 5 des *Common Technical Document* (Gemeinsames Technisches Dokument) <sup>(6)</sup> oder des eCTD-Formats verwendet werden.

78. In diesem Abschnitt sollten Zusammenfassungen aller verfügbaren Daten aus früheren klinischen Prüfungen und Humanerfahrungen mit den vorgeschlagenen Prüfpräparaten vorgelegt werden.

79. Alle Studien sollten nach den Grundsätzen der guten klinischen Praxis („GCP“) durchgeführt worden sein. Der Antragsteller sollte dazu folgende Unterlagen einreichen:

- eine Erklärung zur Konformität der aufgeführten klinischen Prüfungen mit der guten klinischen Praxis und,

<sup>(1)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(2)</sup> CHMP/QWP/185401/2004 endg., [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(3)</sup> Siehe EMEA/CHMP/BWP/398498/2005, <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/bwp/39849805enfin.pdf>

<sup>(4)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/b/update\\_200805/ctd\\_05-2008\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf)

<sup>(5)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-3/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-3/index_en.htm)

<sup>(6)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/b/update\\_200805/ctd\\_05-2008\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf)



- sofern eine der aufgeführten klinischen Prüfungen in Drittländern durchgeführt worden ist, einen Verweis auf den Eintrag dieser klinischen Prüfung in ein öffentliches Register, wenn er verfügbar ist. Ist eine klinische Prüfung nicht in einem Register veröffentlicht worden, muss dies erläutert und begründet werden.

80. An Daten aus klinischen Studien, die vorzulegen sind, bevor eine klinische Prüfung genehmigt werden kann, werden keine besonderen Anforderungen gestellt. Die Beurteilung erfolgt fallweise. Einschlägige Hilfe ist dem Leitfaden *General considerations for clinical trials* (Allgemeine Überlegungen zu klinischen Prüfungen, CPMP/ICH/291/95) zu entnehmen <sup>(1)</sup>.

#### 2.7.2.5 Übergreifende Risiko-/Nutzen-Bewertung

81. Dieser Abschnitt sollte eine kurze Zusammenfassung enthalten, in der die klinischen und nichtklinischen Daten im Hinblick auf mögliche Risiken und den möglichen Nutzen kritisch analysiert werden, sofern diese Informationen nicht schon Bestandteil des Prüfplans sind. Im letzteren Fall sollte der Antragsteller auf den einschlägigen Abschnitt des Prüfplans verweisen. Im Text sollten alle vorzeitig beendigten Studien aufgeführt und die Gründe für ihre vorzeitige Beendigung erörtert werden. Jede Bewertung der absehbaren Risiken und des erwarteten Nutzens von Prüfungen an Minderjährigen und nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen sollte die Bestimmungen der Artikel 3 bis 5 der Richtlinie 2001/20/EG berücksichtigen.
82. Wo dies angemessen ist, sollte der Sponsor Sicherheitsmargen nicht anhand der verabreichten Dosis diskutieren, sondern anhand der relativen systemischen Belastung durch das Prüfpräparat. Grundlage hierfür sind vorzugsweise Daten zur Fläche unter der Kurve oder zur Spitzenkonzentration ( $C_{max}$ ) (je nachdem, welche Daten für aussagekräftiger gehalten werden). Außerdem sollte der Sponsor die klinische Relevanz aller Ergebnisse von klinischen und nichtklinischen Studien zusammen mit eventuellen Empfehlungen zur weiteren Überwachung von Wirkungen und Unbedenklichkeit in den klinischen Prüfungen diskutieren.

#### 2.7.3 Vereinfachte Unterlagen zum Prüfpräparat durch Verweis auf eine andere Dokumentation

83. Der Antragsteller hat die Möglichkeit, auf eine andere Dokumentation zu verweisen, die alleine oder mit den

vereinfachten Unterlagen zum Prüfpräparat eingereicht werden kann, und die Informationen gemäß Tabelle 1 enthält.

#### 2.7.3.1 Möglicher Verweis auf die Prüferinformation (IB)

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

#### 2.7.3.2 Möglicher Verweis auf die Fachinformation (SmPC) oder auf die Bewertung der Unterlagen zum Prüfpräparat in einem anderen Antrag auf klinische Prüfung

85. Der Antragsteller kann die aktuelle Fassung der Fachinformation (bzw. bei ICH-Ländern die der Fachinformation gleichwertigen Unterlagen) als Unterlagen zum Prüfpräparat einreichen, wenn in einem Mitgliedstaat oder einem ICH-Land eine Zulassung des Prüfpräparats erteilt wurde. Die genauen Anforderungen werden in Tabelle 1 zusammengefasst.
86. Die Unterlagen zum Prüfpräparat können darüber hinaus bereits vom selben oder einem anderen Antragsteller eingereicht worden und im Besitz der zuständigen nationalen Behörde des betreffenden Mitgliedstaates sein. In diesen Fällen dürfen Antragsteller auf die frühere Einreichung verweisen. Ist die Einreichung durch einen anderen Antragsteller erfolgt, sollte ein Schreiben dieses Antragstellers vorgelegt werden, das die zuständige nationale Behörde zum Rückgriff auf diese Daten ermächtigt. Die genauen Anforderungen werden in Tabelle 1 zusammengefasst.

87.

Tabelle 1

#### Inhalt der vereinfachten Unterlagen zum Prüfpräparat

Art der früheren Bewertung	Daten zur Qualität	Nichtklinische Daten	Klinische Daten
Für das Prüfpräparat wurde in einem EU-Mitgliedstaat oder ICH-Land eine Zulassung erteilt. Seine Verwendung in der Prüfung erfolgt:			
— im Bedingungsrahmen der SmPC	SmPC		
— außerhalb des Bedingungsrahmens der SmPC	SmPC	Gegebenenfalls	Gegebenenfalls
— nach Modifizierung (z.B. Verblindung)	P+A	SmPC	SmPC

<sup>(1)</sup> <http://www.ema.europa.eu/htms/human/ich/ichefficacy.htm>

Art der früheren Bewertung	Daten zur Qualität	Nichtklinische Daten	Klinische Daten
Für eine andere pharmazeutische Form oder Stärke des Prüfpräparats wurde in einem EU-Mitgliedstaat oder ICH-Land eine Zulassung erteilt, und das Prüfpräparat wird von deren Inhaber geliefert.	SmPC+P+A	Ja	Ja
Für das Prüfpräparat wurde in keinem EU-Mitgliedstaat oder ICH-Land eine Zulassung erteilt, aber der Wirkstoff ist Bestandteil eines Arzneimittels mit einer solchen Genehmigung in einem EU-Mitgliedstaat und wird			
— vom selben Hersteller geliefert.	SmPC+P+A	Ja	Ja
— von einem anderen Hersteller geliefert.	SmPC+W+P+A	Ja	Ja
Das Prüfpräparat war Gegenstand eines früheren Antrags auf klinische Prüfung, ist im betreffenden Mitgliedstaat zugelassen <sup>(1)</sup> , ist unverändert, und			
— seit der letzten Änderung des Antrags auf klinische Prüfung sind keine neuen Daten verfügbar.	Verweis auf die frühere Einreichung		
— seit der letzten Änderung des Antrags auf klinische Prüfung sind neue Daten verfügbar.	Neue Daten	Neue Daten	Neue Daten
— wird unter anderen Bedingungen verwendet.	Gegebenenfalls	Gegebenenfalls	Gegebenenfalls

(W: Daten zum Wirkstoff, P: Daten zum Prüfpräparat und A: Anhänge der aktuellen Fassung des Dokumentes *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials* (Leitfaden zu den Anforderungen an die chemische und pharmazeutische Qualitätsdokumentation für Prüfpräparate in klinischen Prüfungen) <sup>(2)</sup>).

<sup>(1)</sup> Der Sponsor sollte ein Schreiben eines anderen Antragstellers vorlegen, in dem dieser den Rückgriff auf die eingereichten Daten gestattet.

<sup>(2)</sup> CHMP/QWP/185401/2004 endg., [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

88. Ist der Antragsteller Inhaber der Zulassung und hat er einen Antrag auf Änderung der Fachinformation eingereicht, der noch nicht genehmigt worden und für die Beurteilung des Prüfpräparats im Hinblick auf die Patientensicherheit wichtig ist, sollten Art und Grund der Änderung zu erläutern werden.

89. Wird das Prüfpräparat im Prüfplan durch einen Wirkstoff oder ATC-Code bestimmt (siehe oben, Abschnitt 2.5), kann der Antragsteller die Unterlagen zum Prüfplan für jeden Wirkstoff bzw. für jeden der ATC-Gruppe angehö-

renden Wirkstoff durch eine repräsentative Fachinformation ersetzen. Alternativ kann er ein Dokument mit Informationen zusammenstellen, die für jeden in der klinischen Prüfung gegebenenfalls verwendeten Wirkstoff zu dieser repräsentativen Fachinformation gleichwertig sind.

#### 2.7.4 Unterlagen zum Prüfpräparat im Falle eines Placebos

90. Handelt es sich beim Prüfpräparat um ein Placebo, können die Informationsanforderungen gemäß Tabelle 2 reduziert werden.

91.

Tabelle 2

#### Unterlagen zum Prüfpräparat im Falle eines Placebos

Unterlagen zum Prüfpräparat für ein Placebo	Daten zur Qualität	Nichtklinische Daten	Klinische Daten
Das Prüfpräparat ist ein Placebo.	P+A	Nein	Nein
Das Prüfpräparat ist ein Placebo, und das Placebo besitzt dieselbe Zusammensetzung wie das untersuchte Prüfpräparat, hat denselben Hersteller und ist nicht steril.	Nein	Nein	Nein

Unterlagen zum Prüfpräparat für ein Placebo	Daten zur Qualität	Nichtklinische Daten	Klinische Daten
Das Prüfpräparat ist ein Placebo und Gegenstand eines früheren Antrags auf klinische Prüfung im betreffenden Mitgliedstaat.	Nein	Nein	Nein

(W: Daten zum Wirkstoff, P: Daten zum Prüfpräparat und A: Anhänge der aktuellen Fassung des Dokumentes *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials* (Leitfaden zu den Anforderungen an die chemische und pharmazeutische Qualitätsdokumentation für Prüfpräparate in klinischen Prüfungen) <sup>(1)</sup>).

<sup>(1)</sup> CHMP/QWP/185401/2004 endg., [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

## 2.8 In der Prüfung verwendete Nicht-Prüfpräparate

92. Im Zusammenhang mit einer klinischen Prüfung verwendete Arzneimittel, die nicht unter die Definition von Prüfpräparaten fallen, sind Nicht-Prüfpräparate („NIMP“). Die Abgrenzung zwischen Prüfpräparaten und Nicht-Prüfpräparaten wird im Dokument *Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other medicinal products used in Clinical Trials* (Leitfaden zu Prüfpräparaten und anderen in klinischen Prüfungen verwendeten Arzneimitteln) beschrieben <sup>(1)</sup>.
93. Nachdrücklich empfohlen wird die Verwendung von Nicht-Prüfpräparaten, für die in dem betreffenden Mitgliedstaat eine Zulassung erteilt wurde. Sollte dies nicht möglich sein, sind Nicht-Prüfpräparate mit einer Zulassung in einem anderen Mitgliedstaat die nächstbeste Wahl. Sollte dies ebenfalls nicht möglich sein, sind Nicht-Prüfpräparate mit einer Zulassung in einem ICH-Land oder einem Drittland, das mit der EU ein Abkommen über die gegenseitige Anerkennung geschlossen hat („MRA-Land“), die nächstbessere Wahl <sup>(2)</sup>. Ist auch dies unmöglich, sind Nicht-Prüfpräparate mit einer Zulassung in einem anderen Drittland die nächstbessere Wahl. Ansonsten kann ein Nicht-Prüfpräparat ohne Zulassung verwendet werden.
94. Bezüglich der Anforderungen an die Unterlagen zu einem Nicht-Prüfpräparat wird auf den einschlägigen Leitfaden verwiesen, der in *EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union*, (EudraLex — Regelung der Arzneimittel der Europäischen Union), Band 10, veröffentlicht worden ist. <sup>(3)</sup>

## 2.9 Sonstige einzureichende Dokumente — Übersicht

95. Zu den Antragsunterlagen, die bei der zuständigen nationalen Behörde des betreffenden Mitgliedstaates eingereicht werden, sollten die folgenden zusätzlichen Dokumente gehören:
1. Eine Kopie der Stellungnahme der Ethik-Kommission des betreffenden Mitgliedstaates unabhängig davon, ob der Antrag gleichzeitig oder später gestellt wurde, sobald sie verfügbar ist, sofern die Ethik-Kommission dem Antragsteller nicht mitteilt, dass sie der zuständigen nationalen Behörde des betreffenden Mitgliedstaates eine Kopie ihrer Stellungnahme übermittelt hat. Das Einreichen dieses Dokumentes nach dem Einreichen des Genehmigungsantrags gilt nicht als Änderung der Unterlagen im Sinne von Abschnitt 2.1.4.2.

2. Falls verfügbar, eine Kopie der Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beratung, die ein Mitgliedstaat oder die Agentur bezüglich der klinischen Prüfung geleistet hat. Das Nachreichen dieser Unterlagen nach der Einreichung des Genehmigungsantrags ist nicht als Änderung der eingereichten Unterlagen in der Beurteilungsphase im Sinne von Abschnitt 2.1.4.2 zu verstehen.
  3. Ist die klinische Prüfung Bestandteil eines gebilligten pädiatrischen Prüfkonzepts, 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. Im letzteren Fall reicht die Angabe des Links zu diesen Dokumenten im Anschreiben aus (siehe Abschnitt 2.3). Das Einreichen dieser Dokumente nach dem Einreichen des Genehmigungsantrags gilt nicht als Änderung der Unterlagen im Sinne von Abschnitt 2.1.4.2.
  4. Inhalt der Etikettierung des Prüfpräparats
  5. Wenn Gebühren zu entrichten waren, der Zahlungsnachweis.
96. Tabelle 3 enthält die abschließende Übersicht über die einzureichenden Unterlagen.

Tabelle 3

### Verzeichnis der Unterlagen, die bei der zuständigen nationalen Behörde des betreffenden Mitgliedstaates nach Maßgabe dieser ausführlichen Anleitung einzureichen sind

- Anschreiben mit dem unter Abschnitt 2.3 beschriebenen Inhalt,
- Antragsformular für klinische Prüfungen,
- Prüfplan mit dem unter Abschnitt 2.5 beschriebenen Inhalt,
- Prüferinformation oder das die Prüferinformation ersetzende Dokument, wie unter Abschnitt 2.6 beschrieben,
- Unterlagen bzw. vereinfachte Unterlagen zu Prüfpräparaten, wie unter den Abschnitten 2.7 und 2.7.3 beschrieben,
- Unterlagen zu Nicht-Prüfpräparaten, wie unter Abschnitt 2.8 beschrieben, sowie
- zusätzliche Dokumente, wie unter Abschnitt 2.9 beschrieben.

## 2.10 Zusätzliche nationale Anforderungen an die Unterlagen

97. In den folgenden beiden Fällen können die nationalen Anforderungen an den Inhalt der Antragsunterlagen zur klinischen Prüfung umfangreicher sein, als unter Abschnitt 2.9 beschrieben:

<sup>(1)</sup> Vgl. [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(2)</sup> Bei diesen Drittländern handelt es sich um Kanada, Japan, die Schweiz, Australien und Neuseeland.

<sup>(3)</sup> Vgl. [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

2.10.1 *Unterlagen zu Informationen, die für die Ethik-Kommission von Bedeutung sind, aber nach Artikel 6 Absatz 4 der Richtlinie 2001/20/EG ausnahmsweise auch von den zuständigen nationalen Behörden geprüft werden*

98. Unterlagen zu Informationen, die nach Artikel 6 Absatz 2 der Richtlinie 2001/20/EG nur von der Ethik-Kommission zu bewerten sind, sollten bei der zuständigen nationalen Behörde nicht eingereicht werden.

99. Hat ein Mitgliedstaat aber nach Artikel 6 Absatz 4 der Richtlinie 2001/20/EG entschieden, dass seine zuständige nationale Behörde für die Prüfung

— der Vorschriften für Wiedergutmachung oder Entschädigung,

— der Versicherung oder des Schadenersatzes zur Deckung der Haftung des Prüfers und des Sponsors,

— der Entschädigung und Vergütung von Prüfern und Teilnehmern an der klinischen Prüfung oder

— des Vertrages zwischen dem Sponsor und den Prüfstellen

zuständig ist, sollten die einschlägigen Unterlagen der zuständigen nationalen Behörde dieses Mitgliedstaates übermittelt werden.

100. Beschließen Mitgliedstaaten, den Prüfungsumfang der zuständigen nationalen Behörde zu erweitern, sind sie verpflichtet, die Kommission, die anderen Mitgliedstaaten und die Agentur darüber zu unterrichten. Diese Mitgliedstaaten werden auf der Website für klinische Prüfungen der Europäischen Kommission aufgeführt. <sup>(1)</sup>

2.10.2 *Unterlagen zu Informationen über einen umfassenderen Schutz der Teilnehmer an klinischen Prüfungen nach Artikel 3 Absatz 1 der Richtlinie 2001/20/EG*

101. In einigen Mitgliedstaaten können nationale Bestimmungen zum Schutz von Teilnehmern an klinischen Studien gelten, die umfassender als die Bestimmungen der Richtlinie 2001/20/EG sind (vgl. Artikel 3 Absatz 1 der Richtlinie 2001/20/EG).

102. Damit die zuständige nationale Behörde die Konformität mit diesen nationalen Bestimmungen (nachstehend „die zugrunde liegenden nationalen Bestimmungen“) beurteilen kann, können die Mitgliedstaaten in den Antragsunterlagen zur klinischen Prüfung zusätzliche Informationen anfordern.

103. Die Mitgliedstaaten dürfen diese zusätzlichen Informationen aber nur anfordern, wenn die zugrunde liegende na-

tionalen Bestimmung der Richtlinie 2001/20/EG entspricht. Dies erfordert insbesondere, dass die zugrunde liegende nationale Bestimmung

— klar auf einen umfassenderen Schutz der Teilnehmer an der klinischen Prüfung ausgerichtet ist als die Bestimmungen der Richtlinie 2001/20/EG,

— im Hinblick auf das angestrebte Ziel angemessen und verhältnismäßig ist und

— den in der Richtlinie 2001/20/EG festgelegten Verfahren sowie

— den in der Richtlinie 2001/20/EG festgelegten Fristen entspricht.

104. Die Kommission wird sicherstellen, dass die zugrunde liegenden nationalen Bestimmungen diesen Anforderungen genügen.

### 3. UNTERRICHTUNG ÜBER ÄNDERUNGEN UND VERWANDTE MASSNAHMEN

#### 3.1 Rechtsgrundlage und Anwendungsbereich

105. Artikel 10 Buchstabe a der Richtlinie 2001/20/EG lautet wie folgt:

„Nach dem Beginn der klinischen Prüfung kann der Sponsor am Prüfplan Änderungen vornehmen. Wenn diese Änderungen signifikant sind und sich auf die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer auswirken können oder die Auslegung der wissenschaftlichen Dokumente, auf die die Durchführung der Prüfung gestützt wird, beeinflussen können oder wenn sie unter irgendeinem anderen Gesichtspunkt von Bedeutung sind, dann unterrichtet der Sponsor die zuständigen Behörden des bzw. der betreffenden Mitgliedstaaten über die Gründe und den Inhalt der Änderungen und informiert die zuständige Ethik-Kommission bzw. die zuständigen Ethik-Kommissionen gemäß den Artikeln 6 (Ethik-Kommission) und 9 (Beginn einer klinischen Prüfung).“

106. Angesichts der identischen rechtlichen Folgen von Änderungen, die „signifikant sind und sich auf die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer auswirken können oder die Auslegung der wissenschaftlichen Dokumente, auf die die Durchführung der Prüfung gestützt wird, beeinflussen können“ und von solchen, die „unter irgendeinem anderen Gesichtspunkt von Bedeutung sind“, wird der Begriff „signifikante Änderung“ in dieser Anleitung für beide Arten von Änderungen verwendet.

<sup>(1)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/human-use/clinical-trials/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/human-use/clinical-trials/index_en.htm)

107. Eine Unterrichtung bzw. die Übermittlung von Informationen<sup>(1)</sup> ist nur dann zwingend erforderlich, wenn die Änderung signifikant ist. Nach der Richtlinie 2001/20/EG ist weder die Unterrichtung über nichtsignifikante Änderungen noch die unverzügliche Übermittlung von Informationen dazu vorgeschrieben. Weder die zuständige nationale Behörde des betreffenden Mitgliedstaates noch seine Ethik-Kommission können den Sponsor zwingen, nichtsignifikante Änderungen zu melden. Diesbezüglich gelten die Regeln für nichtsignifikante Änderungen (vgl. Abschnitt 3.6).

### 3.2 Der Begriff der „Änderung“

108. Die folgenden Änderungen gelten nicht als Änderung im Sinne von Artikel 10 Buchstabe a der Richtlinie 2001/20/EG:

- eine Änderung der bei der zuständigen nationalen Behörde eingereichten Unterlagen, solange diese ihre Beurteilung des Genehmigungsantrags noch nicht abgeschlossen hat (zu diesen Aspekten siehe Abschnitt 2.1.4.2), und
  - eine Änderung der bei der Ethik-Kommission eingereichten Unterlagen, solange diese ihre Beurteilung des Genehmigungsantrags noch nicht abgeschlossen hat.
109. Artikel 10 Buchstabe a der Richtlinie 2001/20/EG bezieht sich nur auf Änderungen des genehmigten Prüfplans. Das ist dahin gehend zu verstehen, dass auch alle im Zusammenhang mit dem genehmigten Prüfplan eingereichten Unterlagen einbezogen sind.
110. Der jährliche Sicherheitsbericht nach Artikel 17 Absatz 2 der Richtlinie 2001/20/EG an sich stellt keine Änderung dar und ist der zuständigen nationalen Behörde des betreffenden Mitgliedstaates deshalb auch nicht als signifikante Änderung zu melden. Allerdings hat der Sponsor zu prüfen, ob die im jährlichen Sicherheitsbericht vorgelegten Daten eine Änderung der mit dem Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung eingereichten Unterlagen erforderlich machen. Ist diese Änderung signifikant, gelten dafür die Regeln für die Unterrichtung über signifikante Änderungen.
111. Ein Wechsel des Ansprechpartners oder eine Änderung seiner Kontaktdaten (z.B. eine Änderung der E-Mailadresse oder der Postanschrift) gelten nicht als Änderung, solange die Identität des Sponsors und seines gesetzlichen Vertreters unverändert bleibt. Der Sponsor sollte aber dafür sorgen, dass die zuständige nationale Behörde des betreffenden Mitgliedstaates schnellstmöglich auf einen solchen Wechsel hingewiesen wird, damit sie ihre Aufsichtsfunktion wahrnehmen kann.

<sup>(1)</sup> In der Richtlinie 2001/20/EG wird zwischen der Unterrichtung der zuständigen nationalen Behörde und der Information der Ethik-Kommission unterschieden. Für die Zwecke dieser Anleitung werden beide Einreichungsformen als „Unterrichtung“ bezeichnet.

### 3.3 Der Begriff „signifikant“

112. Änderungen der Prüfung werden als „signifikant“ eingestuft, wenn sie wahrscheinlich erheblichen Einfluss auf folgende Aspekte haben:
- die Sicherheit oder die physische und mentale Unversehrtheit der Teilnehmer an der klinischen Prüfung oder
  - den wissenschaftlichen Wert der Prüfung.
113. In allen Fällen gilt eine Änderung nur dann als signifikant, wenn sie eines oder beide der oben genannten Kriterien erfüllt.
114. Die Bewertung, ob eine Änderung als signifikant einzustufen ist, obliegt dem Sponsor. Diese Bewertung erfolgt fallweise anhand der oben genannten Kriterien. Die Verantwortung für diese Bewertung liegt zwar beim Sponsor, allerdings sollte die zuständige nationale Behörde diesen unverzüglich und gebührenfrei beraten, falls er sich an diese wendet.
115. Bei der Anwendung dieser Kriterien ist allerdings zu beachten, dass eine übertriebene Berichterstattung vermieden werden sollte. Insbesondere ist nicht jede Änderung im Antragsformular für die klinische Prüfung von vornherein als *signifikante* Änderung einzustufen.
116. Die jährliche Aktualisierung der Prüferinformation nach Artikel 8 der Richtlinie 2005/28/EG an sich stellt keine signifikante Änderung dar. Allerdings muss der Sponsor prüfen, ob die Aktualisierung auf Änderungen Bezug nimmt, die als signifikant einzustufen sind. In diesem Fall gelten dafür die Regeln für die Unterrichtung über signifikante Änderungen.
117. Der Sponsor sollte auch abwägen, ob die signifikanten Änderungen in ihrer Gesamtheit zu einer so weitreichenden Umgestaltung der klinischen Prüfung führen, dass sie als völlig neue klinische Prüfung einzustufen ist und somit ein neues Genehmigungsverfahren durchlaufen muss.

### 3.4 Beispiele

118. Vor dem Hintergrund dieser Kriterien sollen die folgenden Beispiele als Leitfaden für die fallweise Entscheidung des Sponsors dienen. Diese Beispiele beziehen sich nur auf Aspekte, die von der zuständigen nationalen Behörde des betreffenden Mitgliedstaates beurteilt werden. Zu Aspekten, die von der Ethik-Kommission beurteilt werden, wird auf die Anleitung der Kommission nach Artikel 8 der Richtlinie 2001/20/EG verwiesen.

#### 3.4.1 Änderungen des Prüfplans der klinischen Prüfung

119. Die folgende nicht erschöpfende Liste beschreibt Änderungen des Prüfplans, die in der Regel signifikant sind:
- a) eine Änderung des Hauptzwecks der klinischen Prüfung,

- b) eine Änderung des primären oder sekundären Endpunkts, deren Einfluss auf die Sicherheit oder den wissenschaftlichen Wert der klinischen Studie wahrscheinlich erheblich ist,
- c) die Verwendung neuer Kriterien für den primären Endpunkt,
- d) neue toxikologische oder pharmakologische Daten oder eine neue Interpretation von toxikologischen oder pharmakologischen Daten mit wahrscheinlicher Auswirkung auf die Risiko-/Nutzen-Bewertung,
- e) eine Änderung der Definition des Prüfungsabschlusses, selbst wenn die Prüfung praktisch bereits abgeschlossen wurde,
- f) das Hinzufügen einer Behandlungs- oder Placebogruppe,
- g) eine Änderung der Ein- oder Ausschlusskriterien wie etwa eine Änderung der Altersgruppe, deren Einfluss auf die Sicherheit oder den wissenschaftlichen Wert der klinischen Studie wahrscheinlich erheblich ist,
- h) eine Verminderung der Zahl der Kontrollvisiten,
- i) der Wechsel eines diagnostischen oder medizinischen Überwachungsverfahrens, dessen Einfluss auf die Sicherheit oder den wissenschaftlichen Wert der klinischen Studie wahrscheinlich erheblich ist,
- j) die Streichung eines unabhängigen Datenüberwachungsgremiums,
- k) eine Änderung von Prüfpräparaten,
- l) eine Änderung der Dosierung von Prüfpräparaten,
- m) eine Änderung der Verabreichungsweise von Prüfpräparaten und
- n) eine Änderung der Prüfungsauslegung, deren Auswirkung auf die primärstatistische oder eine wesentliche sekundärstatistische Analyse oder auf die Risiko-/Nutzen-Bewertung wahrscheinlich erheblich ist.
120. In der folgenden nicht erschöpfende Liste sind die Änderungen des Prüfplans aufgeführt, die in der Regel nicht-signifikant sind:
- a) Änderungen der Identifizierung der Prüfung (z.B. Änderung des Titels usw.);
- b) Hinzufügen/Streichen von explorativen/tertiären Endpunkten;
- c) eine geringfügige Verlängerung der Prüfungsdauer (um weniger als 10 % der Gesamtdauer der Prüfung);
- d) eine Verlängerung der Dauer um mehr als 10 % der Prüfungsgesamtdauer unter folgenden Bedingungen:
- die Behandlungsexposition gegenüber dem Prüfpräparat wird nicht verlängert,
  - die Definition des Prüfungsabschlusses bleibt unverändert und
  - die Überwachungsvorkehrungen bleiben unverändert;
- e) eine Änderung der Zahl der Teilnehmer an der klinischen Prüfung je Prüfstelle, wenn die Gesamtzahl der Teilnehmer in dem betreffenden Mitgliedstaat unverändert bleibt oder die Zunahme/Abnahme im Vergleich zur absoluten Teilnehmerzahl unerheblich ist;
- f) eine Änderung der Zahl der Teilnehmer an der klinischen Prüfung in dem betreffenden Mitgliedstaat, wenn die Gesamtzahl der Teilnehmer unverändert bleibt oder die Zunahme/Abnahme im Vergleich zur absoluten Teilnehmerzahl unerheblich ist;
- g) eine Änderung der Unterlagen, die das Forschungsteam für die Erfassung von Studiendaten verwendet (z.B. Prüfbögen oder Datenerhebungsformular);
- h) eine zusätzliche Sicherheitsüberwachung, die nicht Bestandteil einer dringenden Sicherheitsmaßnahme ist, sondern vorsichtshalber eingeführt wird;
- i) geringfügige Klarstellungen im Prüfplan und
- j) die Korrektur von Druckfehlern.
- ### 3.4.2 Änderungen der Unterlagen zum Prüfpräparat
121. Eine Anleitung für Änderungen der Unterlagen zum Prüfpräparat enthält Kapitel 8 des Dokumentes *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials* (Leitfaden zu den Anforderungen an die chemische und pharmazeutische Qualitätsdokumentation für Prüfpräparate in klinischen Prüfungen).<sup>(1)</sup>
- ### 3.4.3 Änderungen der Prüferinformation
122. In der folgenden nicht erschöpfenden Liste sind die Änderungen der Prüferinformation aufgeführt, die in der Regel signifikant sind:
- (<sup>1</sup>) CHMP/QWP/185401/2004 endg., [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

- a) neue toxikologische oder pharmakologische Daten oder eine neue Interpretation von toxikologischen oder pharmakologischen Daten von Bedeutung für den Prüfer und
- b) Änderungen der Referenzinformationen zur Sicherheit für den jährlichen Sicherheitsbericht.
- 3.4.4 *Änderungen anderer Anfangsunterlagen zum Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung*
123. In der folgenden nicht erschöpfenden Liste sind die Änderungen der Anfangsunterlagen aufgeführt, die in der Regel signifikant sind:
- a) ein Wechsel des Sponsors oder seines gesetzlichen Vertreters und
- b) der Widerruf oder die Aussetzung der Zulassung des Prüfpräparats.
124. In der folgenden Liste sind die Änderungen anderer Anfangsunterlagen aufgeführt, die in der Regel *nicht* signifikant sind:
- a) jeder Wechsel von Personen außer dem Sponsor oder seinem gesetzlichen Vertreter wie z.B. Antragsteller oder klinisch-wissenschaftliche Mitarbeiter („CRA“), die die Prüfung für den Prüfer überwachen, und von Auftragsforschungsinstituten („CRO“) (zu beachten ist, dass die Verantwortung für die klinische Prüfung gegenüber der zuständigen nationalen Behörde immer beim Sponsor oder seinem gesetzlichen Vertreter liegt),
- b) jede Änderung der Kontaktdaten der in den Unterlagen aufgeführten Personen (siehe aber Abschnitt 3.2 zu den Kontaktdaten des Ansprechpartners),
- c) Änderungen der internen Organisation des Sponsors oder ein Wechsel der Personen, an die bestimmte Aufgaben delegiert worden sind,
- d) Änderungen der logistischen Regelungen für die Aufbewahrung/den Transport von Proben,
- e) Änderungen der technischen Ausrüstung und
- f) das Hinzufügen oder die Streichung eines anderen betreffenden Mitgliedstaates oder Drittlandes an sich.
125. Signifikante Änderungen können Informationen betreffen, die für die Beurteilung durch die zuständige nationale Behörde, durch die Ethik-Kommission oder durch beide von Bedeutung sind.
126. Über signifikante Änderungen von Informationen, die nur von der zuständigen nationalen Behörde des betreffenden Mitgliedstaates beurteilt werden, sollte der Sponsor nur die zuständige nationale Behörde unterrichten.
127. Über signifikante Änderungen von Informationen, die nach der Richtlinie 2001/20/EG nur von der Ethik-Kommission des betreffenden Mitgliedstaates beurteilt werden, sollte der Sponsor nur die Ethik-Kommission unterrichten. Dies gilt insbesondere für Informationen:
- zur klinischen Prüfstelle (Artikel 6 Absatz 3 Buchstabe f der Richtlinie 2001/20/EG),
  - zu den schriftlichen Auskünften, die den Teilnehmern an klinischen Prüfungen erteilt werden, um deren Einwilligung nach Aufklärung einzuholen (Artikel 6 Absatz 3 Buchstabe g der Richtlinie 2001/20/EG), und
  - zu den Prüfern (Artikel 6 Absatz 3 Buchstabe d der Richtlinie 2001/20/EG).
128. Diese Aspekte werden in der gesonderten Anleitung der Kommission nach Artikel 8 der Richtlinie 2001/20/EG behandelt.
129. Betreffen signifikante Änderungen Informationen, die sowohl von der zuständigen nationalen Behörde als auch von der Ethik-Kommission des betreffenden Mitgliedstaates beurteilt werden, sollte der Sponsor beide Stellen parallel unterrichten.
130. Eine Stelle (die zuständige nationale Behörde oder die Ethik-Kommission) über signifikante Änderungen „nur zur Information“ zu unterrichten, ist nicht erforderlich, wenn diese von der jeweils anderen Stelle zu beurteilen sind.
131. In der Praxis müssen die zuständige nationale Behörde und die Ethik-Kommission des betreffenden Mitgliedstaates miteinander in Verbindung stehen, um den Austausch von Fachkenntnissen oder Informationen zu sichern. Besonders wichtig kann dies beispielsweise in den folgenden Fällen sein:
- Bewertung wissenschaftlicher Informationen, für die besondere Fachkenntnisse erforderlich sind,
  - Gewährleistung effektiver Inspektionen der klinischen Prüfstellen und
  - Aktualisierung der relevanten Informationen in EudraCT.

### 3.6 Nichtsignifikante Änderungen

132. Über nichtsignifikante Änderungen muss der Sponsor die zuständige nationale Behörde oder die Ethik-Kommission nicht unterrichten. Allerdings sollten nichtsignifikante Änderungen dokumentiert werden und Bestandteil von später eingereichten Unterlagen wie etwa einer anschließenden Unterrichtung über eine signifikante Änderung sein. Besonders wichtig ist dies beim Antragsformular für klinische Prüfungen: Dieses Formular sollte anlässlich einer signifikanten Änderung vollständig auf den neuesten Stand gebracht werden. Gegebenenfalls müssen die Unterlagen zu nichtsignifikanten Änderungen auf Anfrage auch bei Inspektionen in den Prüfstellen oder in den Räumlichkeiten des Sponsors verfügbar sein.

### 3.7 Format und Inhalt der Unterrichtung

133. Die Unterrichtung über eine signifikante Änderung sollte folgende Bestandteile besitzen:

- a) unterzeichnetes Anschreiben mit folgenden Angaben:
- in der Betreffzeile die EudraCT-Nummer, die Prüfplan-Codenummer des Sponsors (sofern verfügbar) und der Titel der Prüfung sowie die Änderungs-codenummer des Sponsors, die eine eindeutige Identifizierung der signifikanten Änderung erlaubt. Dabei sollte auf eine durchgängige Verwendung der Codenummer geachtet werden,
  - Identifizierung des Antragstellers,
  - Identifizierung der Änderung (Sponsor-Codenummer der signifikanten Änderung<sup>(1)</sup> und Datum). Eine Änderungsmeldung kann auf mehrere Änderungen des Prüfplans oder der zugehörigen wissenschaftlichen Unterlagen Bezug nehmen,
  - ein markierter Hinweis auf besondere Aspekte der Änderung und ein Hinweis darauf, wo relevante Informationen oder Textteile in den ursprünglichen Antragsunterlagen zu finden sind,
  - Identifizierung aller Informationen, die gegebenenfalls Auswirkungen auf das Risiko von Prüfungsteilnehmern haben und im Formular für die Unterrichtung über die Änderung nicht enthalten sind,
  - gegebenenfalls eine Liste aller betroffenen klinischen Prüfungen mit EudraCT-Nummern und den jeweiligen Änderungs-codenummern (siehe oben);
- b) das Formular für die Unterrichtung über Änderungen in seiner geänderten Fassung, das in Band 10 von *EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the*

*European Union* (EudraLex — Regelung der Arzneimittel der Europäischen Union) veröffentlicht wird.<sup>(2)</sup> Nur dieses Formular sollte für die Unterrichtung über Änderungen verwendet werden;

- c) Beschreibung der Änderung:

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

Die neue Fassung sollte durch das Datum und eine neue Versionsnummer gekennzeichnet werden;

- d) weitere Informationen, darunter gegebenenfalls

- Zusammenfassungen von Daten,
- eine aktualisierte umfassende Risiko-/Nutzen-Bewertung,
- mögliche Folgen für Personen, die bereits an der Prüfung teilnehmen, und
- mögliche Folgen für die Bewertung der Ergebnisse;

- e) sofern eine signifikante Änderung mit Änderungen der Einträge im Antragsformular für die klinische Prüfung verbunden ist, eine überarbeitete Kopie der XML-Datei mit den geänderten Daten. Wird das Formular nicht über ein Telematiksystem eingereicht, sollten die von der signifikanten Änderung betroffenen Felder im überarbeiteten Formular markiert werden<sup>(3)</sup>.

134. Betrifft eine signifikante Änderung mehrere klinische Prüfungen desselben Sponsors und desselben Prüfpräparats, kann der Sponsor die zuständige nationale Behörde/die Ethik-Kommission des betreffenden Mitgliedstaates mit einer einzigen Meldung unterrichten. Das Anschreiben und die Meldung sollten ein Verzeichnis aller betroffenen klinischen Prüfungen mit ihren EudraCT-Nummern und den jeweiligen Änderungs-codenummern enthalten. Führt die signifikante Änderung zur Änderung von mehreren Antragsformularen für klinische Prüfungen, sollten alle Formulare auf den neuesten Stand gebracht werden (siehe Abschnitt 3.7).

<sup>(2)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(3)</sup> Abschnitt A4 des Antragsformulars für die klinische Prüfung enthält die Fassung und das Datum des ursprünglich genehmigten Prüfplans; diese sollten bei späteren Änderungen des Prüfplans unverändert bleiben. Abschnitt B4 des Änderungsformulars enthält die Fassung und das Datum des derzeit genehmigten Prüfplans. Zu beachten ist, dass Abschnitt H des Antragsformulars für die klinische Prüfung nicht geändert werden muss, da er auf den Antragsstatus bei der Ethik-Kommission zum Zeitpunkt der Antragseinreichung bei der zuständigen Behörde Bezug nimmt.

<sup>(1)</sup> Die Codenummer identifiziert die Änderung und verweist auf alle eingereichten Unterlagen; sie wird vom Sponsor vergeben. In Abschnitt E1 des Änderungsformulars sind das Datum und die Version der neuen Änderung einzutragen, auf die sich das Formular bezieht.



### 3.8 Beantwortungs- und Umsetzungsfrist

135. Artikel 10 Buchstabe a Unterabsatz 2 und 3 der Richtlinie 2001/20/EG lauten wie folgt:

„Die Ethik-Kommission gibt auf der Grundlage der in Artikel 6 Absatz 3 aufgeführten Elemente und nach Artikel 7 innerhalb von höchstens 35 Tagen ab dem Zeitpunkt des Eingangs des ordnungsgemäßen Änderungsvorschlags eine Stellungnahme ab. Bei einer ablehnenden Stellungnahme darf der Sponsor den Prüfplan nicht ändern.

Wenn die Ethik-Kommission eine befürwortende Stellungnahme abgibt und die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten keine mit Gründen versehenen Einwände gegen die signifikanten Änderungen vorgebracht haben, führt der Sponsor die klinische Prüfung nach dem geänderten Prüfplan fort. Im gegenteiligen Fall muss der Sponsor entweder die Einwände berücksichtigen und die geplante Änderung des Prüfplans entsprechend anpassen oder seinen Änderungsvorschlag zurückziehen.“

136. Demnach hat die Ethik-Kommission innerhalb von 35 Kalendertagen zur gültigen Einreichung eines Vorschlags zu einer signifikanten Änderung Stellung zu nehmen. Hält die Ethik-Kommission eine Einreichung für ungültig, sollte sie dies dem Antragsteller innerhalb der ersten 10 Kalendertage des 35-Tage-Zeitraums mitteilen. Die Mitteilung sollte mit Gründen versehen werden.

137. In der Richtlinie 2001/20/EG wird der zuständigen nationalen Behörde keine Frist gesetzt; angesichts der Frist für die Bearbeitung von Genehmigungsanträgen ist sie aber gehalten, innerhalb von 35 Kalendertagen nach dem Eingang einer gültigen Unterrichtung über eine Änderung zu antworten. Innerhalb dieses Zeitraums ist auch die Gültigkeit der Unterrichtung zu prüfen. Ist eine Unterrichtung ungültig (beispielsweise weil die Unterlagen nicht die Dokumentation enthalten, die nach dieser Anleitung erforderlich ist), ist die zuständige nationale Behörde gehalten, dies dem Antragsteller innerhalb der ersten 10 Kalendertage des 35-Tage-Zeitraums mitzuteilen. Die Mitteilung sollte mit Gründen versehen werden. Die Beantwortungsfrist kann verlängert werden, wenn die Art der signifikanten Änderung eine solche Verlängerung rechtfertigt – beispielsweise, wenn die zuständige nationale Behörde eine Sachverständigengruppe oder einen Ausschuss konsultieren muss. In solchen Fällen sollte die zuständige nationale Behörde den Sponsor über die Dauer der Verlängerung und ihre Gründe unterrichten. Erklärt die zuständige nationale Behörde, dass sie keine mit Gründen versehenen Einwände vorbringt, kann der Sponsor die Änderungen durchführen, selbst wenn seit der Einreichung der signifikanten Änderung weniger als 35 Tage verstrichen sind.

138. Müssen Änderungen nur der Ethik-Kommission oder nur der zuständigen nationalen Behörde gemeldet werden,

kann der Sponsor die Änderungen durchführen, wenn die Ethik-Kommission eine befürwortende Stellungnahme abgegeben bzw. die zuständige Behörde keine mit Gründen versehenen Einwände erhoben hat.

139. Bis dahin kann die Prüfung auf Grundlage der ursprünglichen Unterlagen fortgesetzt werden, sofern nicht die Regeln für dringend gebotenen Sicherheitsmaßnahmen anzuwenden sind.

140. Den Antragstellern sollte bewusst sein, dass diese Verfahren eine rasche und effiziente Bearbeitung von signifikanten Änderungen sichern sollen. Vor diesem Hintergrund führen unzulängliche Unterlagen wahrscheinlich zur Ablehnung der signifikanten Änderung. Durch eine Ablehnung wird das Recht des Antragstellers auf erneute Einreichung nicht geschmälert.

141. Nach einer Genehmigung ist der Sponsor für die zuverlässige Übermittlung der Änderungen an die Prüfer verantwortlich.

### 3.9 Unterrichtung über dringend gebotene Sicherheitsmaßnahmen

142. Artikel 10 Buchstabe b der Richtlinie 2001/20/EG lautet wie folgt:

„Unbeschadet des Buchstabens a ergreift der Sponsor sowie der Prüfer unter bestimmten Umständen, insbesondere bei jeglichem neuen Umstand betreffend den Ablauf der Prüfung oder die Entwicklung eines Prüfpräparats, der die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer beeinträchtigen kann, die dringend gebotenen Sicherheitsmaßnahmen, um die Prüfungsteilnehmer vor unmittelbarer Gefahr zu schützen. Der Sponsor unterrichtet unverzüglich die zuständigen Behörden über diese neuen Umstände und die getroffenen Maßnahmen und sorgt dafür, dass gleichzeitig die Ethik-Kommission unterrichtet wird.“

143. Beispiele für dringend gebotene Sicherheitsmaßnahmen sind die vorübergehende Aussetzung der klinischen Prüfung aus Gründen der Sicherheit ihrer Teilnehmer (siehe Abschnitt 3.10) oder die Einführung zusätzlicher Überwachungsmaßnahmen.

144. Dringend gebotene Sicherheitsmaßnahmen können ohne vorherige Unterrichtung der zuständigen nationalen Behörde getroffen werden. Der Sponsor muss die zuständige nationale Behörde und die Ethik-Kommission des betreffenden Mitgliedstaates aber nachträglich schnellstmöglich über die neuen Umstände, die getroffenen Maßnahmen und die geplanten weiteren Aktionen informieren. Nach einem telefonischen Erstkontakt sollte aus Gründen der Rückverfolgbarkeit noch ein Fax oder eine E-Mail folgen. Anschließend sollte ein schriftlicher Bericht übermittelt werden.

145. Die nachträgliche Unterrichtung über dringend gebotene Sicherheitsmaßnahmen ist unabhängig von den folgenden Verpflichtungen:

- Unterrichtung über signifikante Änderungen (siehe oben),
- Unterrichtung über die vorzeitige Beendigung der Prüfung innerhalb von 15 Tagen nach Artikel 10 Buchstabe c der Richtlinie 2001/20/EG (siehe unten, Abschnitt 4.2.2) und
- Berichterstattung über unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende Nebenwirkungen nach Artikel 16 und 17 der Richtlinie 2001/20/EG.

### 3.10 Vorübergehende Aussetzung der Prüfung

146. Eine vorübergehende Aussetzung der Prüfung ist eine im genehmigten Prüfplan nicht vorgesehene Einstellung der Prüfung in der Absicht, die Prüfung wieder aufzunehmen.
147. Eine vorübergehende Aussetzung kann
- eine signifikante Änderung oder
  - Teil einer dringend gebotenen Sicherheitsmaßnahme im Sinne von Artikel 10 Buchstabe b der Richtlinie 2001/20/EG sein. In diesem Fall sollte die Unterrichtung über die vorübergehende Aussetzung unverzüglich, spätestens aber entsprechend der in Artikel 10 Buchstabe c zweiter Satz der Richtlinie 2001/20/EG genannten Frist von 15 Tagen ab der vorübergehenden Aussetzung erfolgen.
148. Die Gründe und der Umfang, z.B. Einstellung der Rekrutierung oder Unterbrechung der Behandlung von Personen, die bereits an der Prüfung teilnehmen, sollten in der Unterrichtung (im Falle einer signifikanten Änderung, siehe Abschnitt 3.7) oder in der nachträglichen Information (im Falle dringend gebotener Sicherheitsmaßnahmen, siehe Abschnitt 3.9) klar dargelegt werden.
149. Die Wiederaufnahme der Prüfung sollte wie eine signifikante Änderung behandelt werden; dazu ist nachzuweisen, dass die Wiederaufnahme der Prüfung unbedenklich ist.
150. Beschließt der Sponsor, eine vorübergehend ausgesetzte Prüfung nicht wiederaufzunehmen, sollte er die zuständige nationale Behörde des betreffenden Mitgliedstaates nach Artikel 10 Buchstabe c zweiter Satz der Richtlinie 2001/20/EG innerhalb von 15 Tagen darüber unterrichten (siehe Abschnitt 4.2).

### 3.11 Aussetzung/Untersagung einer klinischen Prüfung durch die zuständige nationale Behörde im Falle von Zweifeln hinsichtlich der Unbedenklichkeit oder der wissenschaftlichen Grundlage

151. Artikel 12 Absatz 1 der Richtlinie 2001/20/EG lautet wie folgt:
- „Sofern ein Mitgliedstaat objektive Gründe zu der Annahme hat, dass die Bedingungen des Genehmigungsantrags gemäß Artikel 9 Absatz 2 nicht mehr gegeben

sind, oder über neue Informationen verfügt, die zu Zweifeln hinsichtlich der Unbedenklichkeit oder der wissenschaftlichen Grundlage der klinischen Prüfung Anlass geben, kann der Mitgliedstaat die klinische Prüfung aussetzen oder untersagen; diese Entscheidung muss dem Sponsor mitgeteilt werden.

Bevor der Mitgliedstaat seine Entscheidung trifft, ist – außer bei Gefahr im Verzug – der Sponsor und/oder der Prüfer zu hören, der seine Stellungnahme innerhalb einer Woche abgeben muss.

In diesem Fall unterrichtet die zuständige Behörde unverzüglich die anderen zuständigen Behörden, die betreffende Ethik-Kommission, die Agentur und die Kommission über ihre Entscheidung, die Prüfung auszusetzen bzw. zu untersagen, und gibt ihre Gründe hierfür an.“

152. Wird die Prüfung nach einer Aussetzung beendet, finden die Regeln für die Unterrichtung über den Abschluss einer klinischen Prüfung Anwendung (siehe unten, Abschnitt 4.2).

### 3.12 Verstöße gegen die für klinische Prüfungen geltenden Regeln

153. Artikel 12 Absatz 2 der Richtlinie 2001/20/EG lautet wie folgt:
- „Hat eine zuständige Behörde objektive Gründe für die Annahme, dass der Sponsor oder der Prüfer oder jeder sonstige an der Prüfung Beteiligte seine Verpflichtungen nicht mehr erfüllt, so informiert sie den Betroffenen umgehend und teilt ihm einen Aktionsplan mit, den er durchführen muss, um Abhilfe zu schaffen. Die zuständige Behörde unterrichtet die Ethik-Kommission, die anderen zuständigen Behörden und die Kommission unverzüglich über diesen Aktionsplan.“
154. Der Aktionsplan der zuständigen nationalen Behörde sollte einen Zeitplan für seine Durchführung und einen Termin, bis zu dem der Sponsor der zuständigen nationalen Behörde eine Rückmeldung zu den Fortschritten und zum Abschluss seiner Durchführung übermitteln muss, enthalten.
155. Der Sponsor sollte dafür sorgen, dass der Aktionsplan der zuständigen nationalen Behörde unverzüglich durchgeführt wird, und dass der Bericht über die Fortschritte und den Abschluss seiner Durchführung im Einklang mit den Vorgaben des Zeitplans an die zuständige nationale Behörde des betreffenden Mitgliedstaates übermittelt wird.
156. Die zuständige nationale Behörde informiert die anderen zuständigen nationalen Behörden, die Ethik-Kommission des betreffenden Mitgliedstaates und die Kommission über den Aktionsplan.

#### 4. MITTEILUNG ÜBER DEN ABSCHLUSS DER KLINISCHEN PRÜFUNG

##### 4.1 Rechtsgrundlage und Anwendungsbereich

157. Artikel 10 Buchstabe c der Richtlinie 2001/20/EG lautet wie folgt:

„Innerhalb von 90 Tagen nach Beendigung einer klinischen Prüfung unterrichtet der Sponsor die zuständigen Behörden des bzw. der betreffenden Mitgliedstaaten und die Ethik-Kommission über die Beendigung der Prüfung. Bei vorzeitiger Beendigung der klinischen Prüfung verkürzt sich diese Frist auf 15 Tage und sind die Gründe für den Abbruch eindeutig anzugeben.“

158. Die „Beendigung der Prüfung“ ist in der Richtlinie 2001/20/EG nicht definiert. Die Definition der Beendigung der Prüfung sollte im Prüfplan enthalten sein (zur Anleitung dazu siehe Abschnitt 2.5). Hinweise zur Änderung der Definition sind unter Abschnitt 3.4.1 zu finden.

##### 4.2 Verfahren zur Mitteilung über den Abschluss der Prüfung

###### 4.2.1 Allgemeine Regeln

159. Der Sponsor muss den Abschluss der Prüfung mitteilen, wenn die vollständige Prüfung in allen betreffenden Mitgliedstaaten/Drittländern beendet ist. Der Abschluss der klinischen Prüfung wird im Prüfplan definiert (siehe Abschnitt 4.1).

160. Diese Mitteilung ist den zuständigen nationalen Behörden und den Ethik-Kommissionen aller betreffenden Mitgliedstaaten innerhalb von 90 Tagen nach dem Abschluss der klinischen Prüfung zu übermitteln. Für diesen Zweck verwendet er das in Band 10 von *EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (EudraLex — Regelung der Arzneimittel der Europäischen Union) veröffentlichte Formular <sup>(1)</sup>.

161. Die unterrichteten Mitgliedstaaten sind für die Eingabe dieser Information in die EudraCT-Datenbank verantwortlich.

###### 4.2.2 Verkürzte Frist bei vorzeitiger Beendigung

162. Ein früherer Abschluss der klinischen Prüfung, der nicht durch Sicherheitsgründe, sondern durch andere Ursachen wie etwa eine unerwartet schnelle Rekrutierung bedingt ist, gilt nicht als „vorzeitige Beendigung“.

163. Im Falle einer vorzeitigen Beendigung muss der Sponsor die zuständigen nationalen Behörden und die Ethik-Kommissionen der betreffenden Mitgliedstaaten unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 15 Tagen nach der Aussetzung der Prüfung, über die Beendigung der Prüfung unterrichten. Dabei sind die Gründe klar darzulegen und gegebenenfalls die Anschlussmaßnahmen zu beschreiben, die aus Sicherheitsgründen ergriffen werden.

##### 4.3 Zusammenfassender Bericht über die klinische Prüfung

164. Der zusammenfassende Bericht über die klinische Prüfung ist Bestandteil der Mitteilung über den Abschluss der klinischen Prüfung, obwohl er in der Regel erst nach ihr eingereicht wird. Bei nicht-pädiatrischen klinischen Prüfungen sollte der Sponsor diesen Bericht innerhalb eines Jahres nach dem vollständigen Abschluss der Prüfung vorlegen. Für pädiatrische klinische Prüfungen sind die Fristen in der Mitteilung der Kommission 2009/C28/01 geregelt. Zu den Regelungen für die Einreichung des zusammenfassenden Berichts über die klinische Prüfung, für sein Format, seinen Inhalt und seine Zugänglichkeit für die Öffentlichkeit wird auf die Mitteilungen der Kommission 2009/C28/01 und 2008/C168/02 sowie auf die technischen Leitfäden für ihre Umsetzung verwiesen <sup>(2)</sup>.

<sup>(1)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(2)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)