



MASTER THESIS | MASTER'S THESIS

Titel | Title

Überblick über nationale Anforderungen an Teil II des Antragsdossiers für Erstanträge gemäß der Verordnung über klinische Prüfungen (EU) Nr. 536/2014 – wie weit geht die Harmonisierung tatsächlich?

verfasst von | submitted by

Mag.pharm. Mirna Markl-Gološ

angestrebter akademischer Grad | in partial fulfilment of the requirements for the degree of
Master of Science (MSc)

Wien | Vienna, 2024

Studienkennzahl lt. Studienblatt | Degree
programme code as it appears on the
student record sheet:

UA 992 580

Universitätslehrgang lt. Studienblatt |
Postgraduate programme as it appears on
the student record sheet:

Universitätslehrgang Pharmazeutisches
Qualitätsmanagement MSc

Betreut von | Supervisor:

Mag. Dr. Dr. Alexander Hönel MBA MSc

Danksagung

An meine Familie - meinen Mann Richard für die uneingeschränkte Unterstützung ohne die dies nicht möglich gewesen wäre, unseren Sohn, der an den Wochenenden oft auf mich verzichten musste und den Zwerg der in mir heranwachsend die Höhen und Tiefen der letzten Wochen mitgemacht hat.

Euch gilt mein größter Dank!

An Herrn Prof. (FH) DDr. Alexander Hönel, MSc, MBA, LL.M. für die Bereitschaft zur Betreuung dieser Arbeit.

Vielen Dank für Ihre Unterstützung!

An Ass.-Prof. Mag. Dr. Verena Pichler und die Studienprogrammleitung für die Unterstützung und Mithilfe.

Herzlichen Dank!

Zusammenfassung

Die intensive Globalisierung der letzten Jahre machte auch vor dem Gebiet der klinischen Prüfung nicht halt und obwohl der EU- und EW-Raum in dieser Zeit wuchsen und in vielen Aspekten weitgehende Vereinheitlichungen für die Mitgliedstaaten beschlossen wurden, blieben erhebliche Unterschiede in den nationalen Vorschriften und Verfahren zur Durchführung von klinischen Studien bestehen. Dies führte nicht nur zu einer beachtlichen Komplexität und hoher administrativer sowie organisatorischer Belastung für Forscher und Unternehmen die Studien in mehreren EU-Ländern durchführen wollten, sondern schwächte den Standort Europa und gefährdete nicht zuletzt die Sicherheit der Patienten.

In diesem Zusammenhang wurde die Notwendigkeit eines einheitlichen regulatorischen Rahmens für klinische Studien in der gesamten EU immer deutlicher. Einen Wandel in diesem Sinn stellt die Verordnung über klinische Prüfungen (EU) 536/2014 – Clinical Trials Regulation (CTR) dar. Ihr Ziel ist es die Verfahren zur Antragstellung und Durchführung klinischer Studien EWR-weit zu harmonisieren. Statt einer Vielzahl nationaler Prozesse ist nun, selbst bei multinationalen Projekten, eine zentrale Einreichung über das CTIS ausreichend. Dabei sollen auch strengere Fristen für eine zeitnahe und effektive Bearbeitung durch alle Beteiligten sorgen. So die Theorie.

In der Praxis stellt die Implementierung der Verordnung sowohl die Mitgliedstaaten als auch Antragsteller vor große Herausforderungen. Obwohl die Europäische Arzneimittelagentur beachtliche Bemühungen in die Erstellung diverser Schulungsmaterialien gesteckt hat, gibt es kein Dokument, welches einen Überblick über die nationalen Anforderungen an Teil II des Antragsdossiers bei Erstanträgen bietet. Genau dies hat sich diese Arbeit zur Aufgabe gemacht.

Nach einer umfassenden und gründlichen Literaturrecherche scheint es, dass die angekündigte Harmonisierung noch nicht abgeschlossen ist. Ebenso gestaltete sich die Suche nach notwendigen Informationen länderabhängig manchmal schwer. So blieben Rückmeldungen auf schriftliche Fragen aus, veröffentlichte Links waren nicht korrekt oder unvollständig.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die CTR ein großer Schritt in die richtige Richtung ist und mittel- und langfristig Erleichterungen in Bezug auf regulatorische Prozesse bringen wird. Was die Harmonisierung betrifft, besteht allerdings Nachholbedarf. Auch wenn eine Vereinheitlichung der nationalen Anforderungen zumindest zurzeit nicht möglich ist, so

sollte dringend an einer besseren Kommunikation und effizienterem Informationsmanagement seitens einzelner Mitgliedstaaten gearbeitet werden.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	II
Inhaltsverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	1
Einleitung	4
Methoden	9
Ergebnisse	10
Belgien	13
Bulgarien	14
Dänemark	16
Deutschland	17
Estland	19
Finnland	21
Frankreich	24
Griechenland	29
Irland	33
Island	35
Italien	37
Kroatien	40
Lettland	43
Liechtenstein	45
Litauen	45
Luxemburg	47
Malta	48
Niederlande	49
Norwegen	52
Österreich	55
Polen	58
Portugal	59
Rumänien	61
Schweden	62
Slowakei	64
Slowenien	67
Spanien	67
Tschechische Republik	70
Ungarn	74

Zypern	78
Diskussion	80
Literaturverzeichnis	82
Abbildungsverzeichnis	90
Tabellenverzeichnis	90

Abkürzungsverzeichnis

AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (dt. Spanische Agentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte)
AFMPS	Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (dt. Föderale Agentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte)
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco (dt. italienische Arzneimittelagentur)
ALS	Advanced Life Support (dt. Erweiterte Lebenserhaltende Maßnahmen)
AMG	Arzneimittelgesetz
ANMDMR	Agentia Nationala a Medicamentului si a Dispozitivelor Medicale din Romania (dt. Nationale Agentur für Arzneimittel und Medizinprodukte Rumäniens)
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (dt. Nationale Agentur für die Sicherheit von Arzneimitteln und Gesundheitsprodukten)
ATMP	Advanced Therapy Medicinal Products (dt. Arzneimittel für neuartige Therapien)
BASG	Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
BDA	Bulgarian Drug Agency
CCMO	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (dt. Zentrale Kommission für Humanforschung)
CCNCE	Centro Coordinamento Nazionale Comitati Etici Territoriali (dt. Nationale Koordinierungszentrum der Territorialen Ethikkomitees)
CEIC	Comissão de Ética para a Investigação Clínica (dt. Ethikkommission für klinische Forschung)
CET	Comitato Etico Territoriale (dt. Örtliches Ethikkomitee)
CNBMDM	Consiliul Național al Bioeticii și Drepturilor Omului în Medicină (dt. Nationaler Rat für Bioethik und Menschenrechte in der Medizin)
CNER	Comité National d'Ethique de la Recherche (dt. Nationales Ethikkomitee für Forschung)
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (dt. Nationale Kommission für Informatik und Freiheiten)
CNRIPH	Commission Nationale de la Recherche Impliquant la Personne Humaine (dt. Nationale Kommission für Forschung am Menschen)
CPP	Comité de Protection des Personnes (dt. Komitee für Personenschutz)
CRO	Clinical Research Organization
CSP	Code de la Santé Publique (Gesetzbuch der öffentlichen Gesundheit)

CT	Clinical Trial
CT	Computertomographie
CTA	Clinical Trial Agreement
CTIS	Clinical Trials Information System
CTR	Clinical Trials Regulation
CV	Curriculum Vitae
DSGVO	Datenschutz-Grundverordnung
ΕΕΔ	Επιτροπή Επιστημονικής Δεοντολογίας, Epitropi Epistimonikis Deontologias (dt. Wissenschaftlicher Ethikausschuss)
EMA	European Medicines Agency
ΕΟΦ	Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (griechische Arzneimittelbehörde)
ETT-KFEB	Egészségügyi Tudományos Tanács-Klinikai Farmakológiai Etikai Bizottság (dt. Wissenschaftlicher Rat für Gesundheit - Ethikausschuss für klinische Pharmakologie)
EU	Europäische Union
EWR	Europäischer Wirtschaftsraum
FAGG	Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (dt. Föderale Agentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte)
FAMHP	Federal Agency for Medicines and Health Products
FDA	Food and Drug Administration (dt. Lebens- und Arzneimittelbehörde)
ΦΕΚ	Φύλλο Εφημερίδας της Κυβερνήσεως, Fyllo Efimeridas tis Kyverniseos (dt. Amtsblatt der Regierung)
Fimea	Finnish Medicines Agency
GCP	Good Clinical Practice
GDPR	General Data Protection Regulation
HALMED	Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske (dt. Agentur für Arzneimittel und medizinische Produkte der Republik Kroatien)
HPRA	Health Products Regulatory Authority
ICF	Informed Consent Form
ICH-GCP	International Conference on Harmonization - Good Clinical Practice
IKS	Isikuandmete kaitse seadus (dt. Gesetz zum Schutz personenbezogener Daten)
IMA	Icelandic Medicines Agency
IMP	Investigational Medicinal Product (dt. Prüfpräparat)
Infarmed	Instituto Nacional de Farmácia e do Medicamento (dt. Nationales Institut für Pharmazie und Arzneimittel)
LAF	Legemiddelansvarsforeningen (dt. Arzneimittelhaftungsvereinigung)

LMST	Lægemiddelstyrelsen (dänische Arzneimittelbehörde)
MMA	Malta Medicines Authority (dt. Maltesische Arzneimittelbehörde)
MPA	Medical Products Agency (dt. Agentur für medizinische Produkte)
MPDG	Medizinprodukte-recht-Durchführungsgesetz
MR-001	Méthodologie de Référence-001 (dt. Referenz-Methodologie-001)
MSC	Member States Concerned
MRT	Magnetresonanztomographie
NREC	National Research Ethics Committee
OGYEI	Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (dt. Nationales Institut für Pharmazie und Lebensmittelsicherheit)
PIS	Pravno-informacijski sistem (dt. Rechtliches Informationssystem)
RBC	Regionala Biobankscentrum (dt. Regionales Biobankzentrum)
REK KULMU	Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk klinisk utprøving av legemidler og medisinsk utstyr (dt. Regionale Komitees für medizinische und gesundheitswissenschaftliche Forschungsethik, klinische Prüfung von Arzneimitteln und medizinischen Geräten)
RMS	Reporting Member State
RPPS	Répertoire Partagé des Professionnels de Santé (dt. Gemeinsames Verzeichnis der Gesundheitsberufe)
SEP	Središnje etičko povjerenstvo (dt. Zentraler Ethikrat)
SLV	Statens legemiddelverk (dt. Staatliche Arzneimittelbehörde)
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv (dt. Staatlichen Instituts für Arzneimittelkontrolle)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych (dt. Amt für Arzneimittelregistrierung)
VGO	Verklaring Geschiktheid Onderzoeksinstelling (dt. Eignungserklärung der Forschungseinrichtung)
VVKT	Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba (dt. Staatliche Arzneimittelbehörde)
WMO	Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (dt. Gesetz über medizinische Forschung am Menschen)
ZVA	Zāļu valsts aģentūra (dt. Staatliche Arzneimittelagentur)

Einleitung

Seit Anfang des 20. Jahrhunderts erfährt die Menschheit eine Verlängerung der Lebenserwartung. Die Gründe dafür sind sehr vielschichtig und abhängig von der Perspektive kann man mehrere identifizieren - allgemeine Veränderungen im Lebensstil, soziale, ökonomische, politische Umstände und viele weitere. Unabhängig davon, wie man dieses Thema jedoch betrachtet, an einem maßgeblichen Faktor kommt man nicht vorbei – dem medizinisch-technologischen Fortschritt [1].

Dieser Verlauf ist das Ergebnis fortschreitender wissenschaftlicher Erkenntnisse, welche wir besonders im medizinischen Bereich, klinischen Studien und ihrer Weiterentwicklung zu verdanken haben. Blickt man zurück so wurden die Grundlagen für klinische Prüfungen bereits im 5. Jahrhundert v. Chr. gelegt – der griechische Arzt Hippokrates führte systematische Beobachtungen und Experimente durch, mit dem Ziel medizinisches Wissen zu sammeln und zu prüfen. Ein weiterer Meilenstein in der medizinischen Forschung war die Entwicklung der experimentellen Wissenschaft im 17. und 18. Jahrhundert und darauffolgend die der wissenschaftlichen Methode [2]. Wissenschaftler begannen medizinische Beobachtungen systematisch zu dokumentieren und Hypothesen zu formulieren, die durch Experimente überprüft wurden. Rückblickend ebnete dies den Weg für eine evidenzbasierte Medizin und die Durchführung von kontrollierten Studien.

Das 20. Jahrhundert brachte einen weiteren Schlüsselmoment in der Entstehung klinischer Studien, so wie wir sie heute kennen, mit sich – den Nürnberger Kodex von 1947. Dieser entstand als Reaktion auf die Gräueltaten der medizinischen Experimente im Zweiten Weltkrieg und legte ethische Grundsätze für die Durchführung von medizinischen Experimenten am Menschen fest. Damit wurde der Grundstein für ethische Standards in der medizinischen Forschung gelegt. Mit der Zeit wuchs das Bewusstsein über die Bedeutung von ethischen und qualitativen Kriterien in der klinischen Forschung, worauf hin Regierungsbehörden und medizinische Fachgesellschaften begannen, regulatorische Richtlinien einzuführen. Diese Richtlinien legen heute fest, wie klinische Studien durchgeführt werden sollen, um die Sicherheit und das Wohlergehen der Teilnehmer zu schützen.

Heute ist die klinische Forschung in Europa schon lange keine rein regional-nationale Angelegenheit mehr. Als ein internationales Unterfangen, zu welchem sie sich entwickelt hat, profitiert sie stark von der Zusammenarbeit zwischen verschiedenen Ländern und internationalen Organisationen. Die dabei entstandenen Synergien können nur unterstützt

werden, indem der Austausch von Wissen, die Harmonisierung von Standards und die Durchführung von multinationalen klinischen Studien gefördert werden.

Zusammenfassend kann man festhalten, dass das heutige medizinische Wissen das Ergebnis einer fortschreitenden Entwicklung der klinischen Forschung, der wissenschaftlichen Methoden, der ethischen Standards und der regulatorischen Richtlinien ist.

Parallel dazu machte die intensive Globalisierung der letzten Jahre auch vor dem Gebiet der klinischen Prüfung nicht halt und obwohl der EU- und EW-Raum in dieser Zeit wuchsen und in vielen Aspekten weitgehende Vereinheitlichungen für die Mitgliedstaaten beschlossen wurden, blieben erhebliche Unterschiede in den nationalen Vorschriften und Verfahren zur Durchführung von klinischen Studien bestehen. Dies führte nicht nur zu einer erheblichen Komplexität und hoher administrativer sowie organisatorischer Belastung für Forscher und Unternehmen die Studien in mehreren EU-Ländern durchführen wollten, sondern schwächte den Standort Europa und gefährdete nicht zuletzt die Sicherheit der Patienten.

Heute zeichnet sich die klinische Forschung durch eine starke internationale Zusammenarbeit aus. Forscher, pharmazeutische Unternehmen und akademische Institutionen arbeiten nun häufig grenzüberschreitend zusammen, um die Entwicklung neuer Medikamente und Therapien voranzutreiben. Ein Zugang zu globaleren Patientenpopulationen auf europäischer Ebene bietet dabei den Vorteil, dass klinische Studien effizienter durchgeführt werden können und neue Medikamente schneller auf den Markt gebracht werden können. In diesem Zusammenhang wurde die Notwendigkeit eines einheitlichen regulatorischen Rahmens für klinische Studien in der gesamten EU immer deutlicher. Einen tiefgreifenden Wandel in diesem Sinn stellt die Verordnung über klinische Prüfungen (EU) 536/2014 – Clinical Trials Regulation (CTR) dar.

Ihre Entstehung war ein langwieriger Prozess, der über ein Jahrzehnt in Anspruch nahm. Sie sollte die zuvor geltende Richtlinie ersetzen und die dort identifizierten Versäumnisse schließen. Dabei war eines der vordergründigen Ziele die bestehenden nationalen Unterschiede zu überwinden und die Bedingungen für den gesamten EU- und EW-Raum zu harmonisieren.

Zwar wurde die Verordnung bereits am 27. Mai 2014 erstmals verabschiedet, ihre vollständige Umsetzung ließ jedoch, wegen mehrfacher Verschiebungen länger auf sich warten. Die Verzögerungen waren hauptsächlich auf technische und administrative Herausforderungen zurückzuführen – ohne ein einsatzfähiges Online-Portal und eine Datenbank konnte die CTR nicht umgesetzt werden. In diesem Sinne, räumte die

Fertigstellung des Clinical Trials Information Systems (CTIS), im Jahr 2021 und die am 31. Juli 2021 folgende Veröffentlichung des Beschlusses über dessen Übereinstimmung mit den Anforderungen der Verordnung, den Weg frei und legte den 31. Januar 2022 als den Geltungs- bzw. Übergangsfristenbeginn fest. Die Übergangsphase wurde dabei auf ein Jahr beschränkt, so dass seit dem 31.01.2023 Anträge auf Genehmigung klinischer Studien ausschließlich gemäß der neuen Verordnung über klinische Prüfungen (EU) 536/2014 – Clinical Trials Regulation (CTR) und zwar mittels CTIS zu stellen sind. Studien für welche es bereits eine Genehmigung nach „altem“ Recht, der Richtlinie gibt, können unter dieser Rechtsprechung bis zum 31.01.2025 fortgeführt werden [3].

Insgesamt zielt die CTR darauf ab, mit einem möglichst geringen bürokratischen Aufwand, die Qualität, Effizienz und Transparenz der klinischen Forschung in der EU zu verbessern und sicherzustellen, dass ethische Standards, regulatorische Anforderungen und Patientensicherheit einheitlich und stets gewährleistet sind. So ermöglicht die Verordnung mittels des CTIS einen Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung für bis zu 30 EU-/EWR-Länder zur gleichen Zeit und mit einem Einreichdossier zu stellen. Dies soll eine maßgebliche Vereinfachung des Genehmigungsprozesses darstellen. Dabei sollen die nun gesetzlich verankerten Fristen zusätzlich zur Effizienz des Prozesses beitragen und die klinische Forschung beschleunigen, während eine verpflichtende Transparenz und Datenzugänglichkeit zur allgemeinen Vertrauensbildung beitragen.

Das CTIS-Einreichdossier besteht grob aus vier Abschnitten [4]:

1. Form – Formblatt

Dieser Abschnitt sieht das Hochladen allgemeiner Informationen und Dokumente zur klinischen Prüfung vor. Dies umfasst als verpflichtende Unterlagen z.B. das Begleitschreiben, Nachweis der Übereinstimmung mit der Verordnung (EU) 2016/679, sofern zutreffend einen Aufschub der Datenveröffentlichung etc.

2. MSC (Member States Concerned) – betroffene Mitgliedstaaten

Dieser Bereich bietet die Möglichkeit sowohl die betroffenen Mitgliedstaaten, welche die klinische Prüfung umfassen soll, als auch die Anzahl der Probanden, die in jedem dieser Staaten geplant sind anzugeben. Im Falle von multinationalen klinischen Prüfungen muss der Antragsteller an diesem Punkt unter den MSCs auch einen RMS (Reporting Member State) bzw. berichterstattenden Mitgliedstaat vorschlagen.

3. Teil I

Dies ist der kooperative, globale und wissenschaftliche Teil des Dossiers. Er ist für alle EWR-Staaten einheitlich. In einer Hinsicht ist allerdings Vorsicht geboten – obwohl Teil I für alle MSCs gleich ist, können spezifische sprachliche Anforderungen je nach Mitgliedstaat bestehen. In diesem Bereich sind Dokumente und Informationen gefordert, welche für die Beantragung und Genehmigung der klinischen Studie erforderlich sind.

Teil I gliedert sich grob in drei Teilbereiche mit unterschiedlichen Schwerpunkten: Daten zur klinischen Prüfung, zum Sponsor und zu den Produkten. Unterlagen, die hier eingereicht werden, sind z.B.: das EU-Antragsformular, der Prüfplan, Ein- und Ausschlusskriterien, Informationen zum Therapiegebiet, die Prüfartzbroschüre, eine Nutzen-Risiko-Bewertung, Unterlagen betreffend Prüf- und Hilfspräparaten, Kontaktdaten des Sponsors und anderes.

4. Teil II

Im Gegensatz zum Teil I des Einreichdossiers ist Teil II für jeden EWR-Mitgliedstaat spezifisch. Er stellt den „nationalen“ Teil des Einreichdossiers dar, für welchen jedes Land die Anforderungen selbst bestimmt. Dieser Teil behandelt länderspezifische Bestimmungen für die Durchführung klinischer Studien. Dementsprechend müssen die hier geforderten Informationen für jeden Mitgliedstaat, in welchem die Prüfung durchgeführt werden soll, eingereicht werden. Zu den Dokumenten, die in diesem Bereich gefragt sind, gehören Rekrutierungsvereinbarungen, Patienteninformationsmaterial und Einwilligungserklärungen, Lebenslauf des Prüfarztes, Nachweis über Eignung der Prüfzentren, Versicherungs- und Entschädigungsverträge sowie finanzielle und andere Vereinbarungen [5].

Abbildung 1: CTIS-Ausschnitt der Darstellung einzelner Teile [6]

The screenshot displays the CTIS application details page. At the top, there are four buttons: 'Check', 'Save', 'Cancel', and 'Submit'. On the left side, a vertical menu lists the following items: 'Form', 'MSCs', 'Part I', 'Part II', 'Evaluation', and 'Timetable'. The 'Form' and 'Part I' items are highlighted with a red rectangular box. The main content area on the right is titled 'Form details' and contains two sections: 'Initial Application details' and 'Cover letter'. A red rectangular box highlights a lock icon located to the right of the 'Initial Application details' section.

Obwohl es zur Verordnung über klinische Prüfungen (EU) Nr. 536/2014 und zum CTIS sehr viel unterstützendes Material gibt, welches von Online-Fachvorträgen und Handbüchern,

über Evaluierungsberichte und von der EMA erstellten Online-Training Modulen bis hin zu regelmäßig aktualisierten Q&A-Katalogen reicht, besteht bis jetzt kein offizielles Dokument, welches einen Überblick über die nationalen Anforderungen des Einreichdossiers laut der Clinical Trial Regulation zusammenfasst.

Im EudraLex, Band 10, Kapitel I „Anträge und Antragsdokumente“ [7], sind zwar einige Dokumentenvorlagen für den Teil II veröffentlicht, jedoch liegt es in der Zuständigkeit jedes Staats zu entscheiden, ob diese Vorlagen akzeptiert werden. Auch Anhang III der Q&A-CTR [8] enthält Links zu entsprechenden Websites der Mitgliedstaaten, auf welchen die nationalen Anforderungen für die Dokumentation des Teil II zu finden sein sollen. In der Praxis erweist sich jedoch die Suche nach den länderspezifischen Kriterien dennoch als problematisch. So sind die veröffentlichten Links oft unvollständig und führen daher entweder zu Fehlermeldungen oder überholten und veralteten Versionen der gewünschten Seiten. Nicht selten sind es auch Links der allgemeinen Websites der verantwortlichen Behörden. Erschwerend ist ebenfalls, dass gewünschte Informationen häufig nur in der jeweiligen Landessprache und -schrift verfügbar sind.

Aus diesen Gründen hat es sich diese Arbeit zur Aufgabe gemacht einen Überblick über die nationalen Anforderungen des Teil II für alle 30 EWR-Mitgliedstaaten zu erstellen. Gleichzeitig soll analysiert werden, wie erfolgreich die im Zusammenhang mit der Verordnung über klinische Prüfungen (EU) Nr. 536/2014 so oft erwähnte Harmonisierung durchgeführt wurde und ob sie auch Teil II des Antragsdossiers umfasst oder hier gescheitert ist.

Methoden

Die Verordnung über klinische Prüfungen (EU) Nr. 536/2014 ist eine bedeutende rechtliche Rahmenregelung im Europäischen Wirtschaftsraum, die die Durchführung klinischer Studien in Europa harmonisiert und reguliert. Da es sich hierbei um ein rechtliches Regelwerk handelt war die primäre Forschungsmethode, um ein umfassendes Verständnis für die CTR zu entwickeln, eine gründliche Literaturrecherche.

Die Datensammlung zu diesem Zweck erfolgte aus unterschiedlichen elektronischen Datenbanken, darunter PubMed, Web of Science und anderen, wissenschaftlichen Artikeln, Berichten, Gesetzen, Richtlinien und anderen einschlägigen Dokumenten im Zusammenhang mit der Clinical Trials Regulation. Die Suchstrategie umfasste Stichwörter wie „Clinical Trials Regulation“, „EU Regulation 536/2014“, „klinische Forschung in Europa“, „CTIS“ und weitere, um eine möglichst breite Palette relevanter Literaturquellen zu erfassen. Die auf diese Weise gewonnenen Informationen wurden einer inhaltlichen Analyse unterzogen, um die Daten zu strukturieren und Muster und Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Quellen zu erkennen. Es wurden nur wissenschaftliche und fachliche Artikel, Gesetzestexte, Verordnungen, Richtlinien und Berichte ausgewählt, die sich direkt auf die Verordnung, das CTIS und ihre Auswirkungen auf klinische Studien in Europa beziehen verwendet. Die Auswahl erfolgte unter Berücksichtigung des Erscheinungsdatums, wobei der Schwerpunkt auf aktuellen Veröffentlichungen lag, um relevante Entwicklungen und Veränderungen abzudecken.

Bei Unklarheiten oder Fragen wurden die nationalen Behörden direkt kontaktiert. Dabei wurden die Kontaktdaten verwendet welche im Anhang III der Q&A – CTR [8] veröffentlicht wurden.

Ergebnisse

Die Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG wurde am 27.05.2014 im Amtsblatt der Europäischen Union veröffentlicht [9]. Mit Anhang I definiert sie die Kriterien für Erstanträge, wobei Abschnitt K bis R Aspekte behandelt, welche für jeden betroffenen Mitgliedstaat zu erfüllen sind und somit Teil II des Antragsdossiers bilden. Ebenso wurden im EudraLex, Band 10, Kapitel 1 – Anträge und Antragsunterlagen [7] von der Europäischen Kommission Formulare zur Verfügung gestellt. Ihre Anwendung ist jedoch nicht verpflichtend. Unabhängig davon steht es also jedem Staat frei für die betreffenden Punkte eigene, nationale Anforderungen zu definieren.

Allgemein schreibt die Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln für Teil II des Antragsdossiers bei Erstanträgen für jeden betroffenen Mitgliedstaat folgende Daten/Unterlagen vor:

K Verfahren zur Rekrutierung der Prüfungsteilnehmer

Sofern nicht im Anschreiben definiert sind diese in einem gesonderten Dokument zu beschreiben. Dabei ist es wichtig zu definieren, welcher der erste Schritt zur Rekrutierung ist. Werden zum Zweck des Anwerbens von Teilnehmern auch Werbeanzeigen verwendet, so sind Kopien des Werbematerials, welcher Form auch immer (Druckerzeugnisse, Ton- und Bildaufzeichnungen) ebenfalls zu übermitteln.

Diese wie auch die nächste Anforderung werden im EudraLex-Formular „Informed consent and patient recruitment procedure template“ behandelt

L Prüfungsteilnehmer-Information, Einwilligung nach Aufklärung und Verfahren zur Einholung der Einwilligung

Sämtliches Informationsmaterial, welches potenziellen Probanden vor ihrer Entscheidung über die Teilnahme an der klinischen Prüfung zur Verfügung gestellt wird ist zusammen mit den Formularen zur Einwilligung nach Aufklärung zu übermitteln. Weiters ist es notwendig eine Beschreibung der Verfahren für die Einwilligung nach Aufklärung einzureichen, insbesondere bei klinischen Prüfungen, welche Minderjährige miteinbeziehen, bei Anwendung eines Verfahrens, bei dem die Einwilligung vor unparteiischen Zeugen erteilt wird, bei klinischen Studien in Notfallsituationen oder bei welchen vereinfachte Verfahren zur Einholung der Einwilligung nach Aufklärung zur Anwendung kommen.

M Eignung des Prüfers

An dieser Stelle wird vom Sponsor erwartet eine Aufstellung der vorgesehenen Prüfstellen inklusive Namen und Funktion der Hauptprüfer, sowie der geplanten Anzahl der Prüfungsteilnehmer zu übermitteln. Weiters soll mit einem aktuellen Lebenslauf die Qualifikation des Hauptprüfers dargestellt werden. Ein besonderes Augenmerk liegt dabei auf Aus- und Weiterbildungen in Bezug auf die Grundsätze der guten klinischen Praxis, sowie Vorerfahrungen in der Arbeit mit klinischen Prüfungen und der Patientenbetreuung. Im EudraLex, Band 10, Kapitel 1 [7] ist das Formular „Investigator Curriculum Vitae template“ abrufbar, welches an dieser Stelle verwendet werden kann.

Abschließend sind sämtliche Umstände, welche die Unparteilichkeit der Prüfer beeinflussen könnten bekanntzugeben. Auch zu diesem Zweck hat die Europäische Kommission eine Vorlage entwickelt.

N Eignung der Einrichtungen

Um diese Anforderung zu erfüllen ist eine schriftliche Erklärung des Leiters der Klinik/Einrichtung der Prüfstelle oder einer anderen zuständigen Person über die Eignung der Einrichtung hinsichtlich der Art und der Verwendung des Prüfpräparats, sowie verfügbarer Geräte und geeignetem, qualifiziertem Personal einzureichen. Es kann auch das entsprechende EMA-Formular verwendet werden.

O Nachweis von Versicherungs- oder sonstiger Deckung für Schadensersatz

An dieser Stelle ist der Nachweis einer Versicherung, einer Garantie oder ähnlicher Maßnahmen einzureichen.

P Finanzielle und sonstige Vereinbarungen

Zusätzlich zu einer kurzen Beschreibung der Projektfinanzierung sind Informationen zu sämtlichen finanziellen Vergütungen und/oder Entschädigungen, welche sowohl den Teilnehmern als auch den Zentren bzw. Prüfern zugeteilt werden, bekanntzugeben. Es besteht die Möglichkeit das von der Europäischen Kommission entwickelte Formular „Compensation for trial participants – Template“ zu verwenden.

Falls solche bestehen, sind Beschreibungen sonstiger Vereinbarungen zwischen dem Sponsor und den Prüfstellen ebenfalls einzureichen.

Q Nachweis der Zahlung von Gebühren

R Nachweis dafür, dass die Daten in Einklang mit den Datenschutzvorschriften der Union verarbeitet werden

Mit einer Erklärung muss sich der Sponsor (oder sein Vertreter) zur Einhaltung der Richtlinie 95/46/EWG verpflichten. Zu diesem Zweck steht eine „europäische“ Vorlage zur Verfügung.

Artikel 7.1h - Übereinstimmung mit den Bestimmungen über die Gewinnung, Lagerung und zukünftige Nutzung der vom Prüfungsteilnehmer genommenen biologischen Proben

An dieser Stelle muss noch darauf hingewiesen werden, dass sich viele Länder in ihren nationalen Anforderungen auch auf Artikel 7.1h über die „Übereinstimmung mit den Bestimmungen über die Gewinnung, Lagerung und zukünftige Nutzung der vom Prüfungsteilnehmer genommenen biologischen Proben“ beziehen und hier spezifische Kriterien definieren. Sofern in den länderspezifischen Anforderungen auf diesen Punkt nicht eingegangen wird, so besteht auch an dieser Stelle die Möglichkeit zur entsprechenden, europäischen Vorlage zu greifen.

Auf den nun folgenden Seiten werden die nationalen Anforderungen an Teil II des Antragsdossiers bei Erstanträgen, pro EWR-Staat dargestellt. Sofern auf bestimmte Punkte nicht näher eingegangen wird, ist davon auszugehen, dass sich die nationalen Anforderungen mit den europäischen decken. Es ist auch zu beachten, dass der Gegenstand dieser Arbeit ein dynamischer Prozess ist und die hier involvierten Dokumente, Vorschriften und Vorlagen häufigen Evaluierungen und Aktualisierungen unterzogen werden. In dem Sinn ist diese Arbeit eine Momentaufnahme der zur Zeit der Recherche aktuellen Umstände.

Belgien

In Belgien ist die „Federal Agency for Medicines and Health Products“ (FAMHP), auf Französisch „Agence fédérale des médicaments et des produits de santé“ (AFMPS) oder auf Niederländisch „Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten“ (FAGG) die zuständige nationale Behörde für die Genehmigung, Regulierung und Überwachung von klinischen Prüfungen.

Die offizielle Website, auf welcher die veröffentlichten Informationen zur CTR zu finden sind, ist https://www.famhp.be/en/eu_regulation_5362014. Hier sind auch folgende, für Belgien spezifische Anforderungen bezüglich Teil II des Antragsdossiers definiert:

L Prüfungsteilnehmer-Information, Einwilligung nach Aufklärung und Verfahren zur Einholung der Einwilligung

Es wird empfohlen, auch wenn es nicht verpflichtend ist, die nationalen Formulare für die Einwilligung nach Aufklärung für interventionelle Studien mit Arzneimitteln an Erwachsenen und die Einwilligung nach Aufklärung für klinische Prüfungen mit experimentellen Impfstoffen an gesunden erwachsenen Freiwilligen zu verwenden.

M Eignung des Prüfers

Auch hier ist es zwar nicht verpflichtend, aber dringend empfohlen die nationale Vorlage, welche für diese Anforderung erstellt wurde zu verwenden. Es ist darauf zu achten, dass die abgeschlossene GCP-Ausbildung nicht länger als 3 Jahre her sein darf.

N Eignung der Einrichtungen

Es ist die belgische Vorlage für die Bestätigung der Eignung der Prüfstellen zu verwenden.

O Nachweis von Versicherungs- oder sonstiger Deckung für Schadensersatz

Es ist ein entsprechender Nachweis zu erbringen, welcher im Einklang mit dem belgischen Gesetz vom 7. Mai 2017 Art. 12. § 1 steht und die genaue Versicherungssumme definiert.

Q Nachweis der Zahlung von Gebühren

Wie vom FAGG veröffentlicht [10], beträgt die Gebühr für die Genehmigung einer kommerziellen klinischen Studie der Phase I 9.172,26 € und für alle anderen Phasen 6.116,07 €.

Artikel 7.1h - Übereinstimmung mit den Bestimmungen über die Gewinnung, Lagerung und zukünftige Nutzung der vom Prüfungsteilnehmer genommenen biologischen Proben

Sofern die entsprechenden Informationen im Dossier verfügbar sind, fällt diese Anforderung aus. Ansonsten wird empfohlen die entsprechende Vorlage der EMA zu verwenden.

Bulgarien

Die BDA – Bulgarian Drug Agency (Bulgarische Arzneimittelagentur) ist eine staatliche Organisation welche für die Regulierung und Überwachung von Arzneimitteln, einschließlich der Genehmigung und Überwachung klinischer Prüfungen zuständig ist. In diesem Sinne ist sie auch der Ansprechpartner für anfallende Fragen rund ums Einreichdossier.

Ende August 2023 veröffentlichte die BDA auf ihrer offiziellen Homepage eine Liste mit nationalen Anforderungen an Teil II des Einreichdossiers bei Erstanträgen [11]. Diese scheinen sich nicht maßgeblich von den in der Verordnung vorgesehenen zu unterscheiden. So sind sämtliche im EudraLex, Band 10 veröffentlichte Vorlagen zu verwenden. Lediglich bei der Sprache, in der die Dokumente zu verfassen sind, ist Vorsicht geboten.

K Verfahren zur Rekrutierung der Prüfungsteilnehmer

Sofern auf diesen Punkt nicht im Protokoll eingegangen wird, sieht die BDA ein separates Dokument vor. Dieses soll sich inhaltlich an die in EudraLex – Band 10 veröffentlichte Vorlage halten, muss aber in bulgarischer Sprache verfasst sein.

L Prüfungsteilnehmer-Information, Einwilligung nach Aufklärung und Verfahren zur Einholung der Einwilligung

Alle Informationen welche den Teilnehmern (oder ihren gesetzlichen Vertretern) vor ihrer Entscheidung über die Teilnahme übermittelt werden sind einzureichen. Dies trifft auch

auf die Einwilligung nach Aufklärung zu. Alle Dokumente müssen in der bulgarischen Sprache verfasst sein.

M Eignung des Prüfers

Für den Lebenslauf und die Interessenserklärung sind die Vorlagen der Europäischen Kommission zu verwenden. Die Informationen sollen in bulgarischer und/oder englischer Sprache vorgelegt werden.

Weiters ist eine Liste der geplanten Prüfzentren, inklusive Name und Funktion der Prüfer, sowie die geplante Anzahl an Teilnehmern pro Zentrum einzureichen. Dieses Dokument muss sowohl in englischer als auch in bulgarischer Sprache vorgelegt werden.

N Eignung der Einrichtungen

Als Nachweis über Eignung der Einrichtungen ist die im EudraLex-Band 10 zur Verfügung gestellte Vorlage zu verwenden. Diese ist vom Leiter jedes Prüfzentrums oder einer anderen verantwortlichen Person, in bulgarischer Sprache auszustellen.

O Nachweis von Versicherungs- oder sonstiger Deckung für Schadensersatz

Ein Nachweis über Versicherungs- und/oder Entschädigungsmaßnahmen ist in bulgarischer und/oder englischer Sprache einzureichen.

P Finanzielle und sonstige Vereinbarungen

Informationen zu finanziellen und sonstigen Vereinbarungen können ebenfalls sowohl in bulgarischer als auch englischer Sprache zur Verfügung gestellt werden.

Q Nachweis der Zahlung von Gebühren

Für die Bewertung des Antrags auf Genehmigung einer klinischen Prüfung werden in Bulgarien folgende Gebühren erhoben [12]:

- 4.600 BGN oder umgerechnet ca. 2.350 € für klinische Studien bei welchen Bulgarien ein betroffener Mitgliedstaat ist,
- 6.300 BGN bzw. ca. 3.220 € falls dieses Land bei einer nationalen klinischen Studie der berichterstattende Staat ist oder
- 11.400 BGN bzw. 5.826 € für die Rolle des berichterstattenden Mitgliedstaates in einer internationalen klinischen Prüfung.

Der Zahlungsnachweis sollte in Bulgarisch und/oder Englisch eingereicht werden.

**R Nachweis dafür, dass die Daten in Einklang mit den
Datenschutzvorschriften der Union verarbeitet werden**

Für die Datenschutzerklärung gemäß der Datenschutz-Grundverordnung der Europäischen Union (EU) 2016/679 (DSGVO) kann die EudraLex, Band 10 Vorlage verwendet werden. Diese ist in bulgarischer und/oder englischer Sprache vorzulegen.

**Artikel 7.1h - Übereinstimmung mit den Bestimmungen über die Gewinnung,
Lagerung und zukünftige Nutzung der vom Prüfungsteilnehmer genommenen
biologischen Proben**

Eine entsprechende Erklärung ist verpflichtend in bulgarischer und/oder englischer Sprache zu verfassen. Zu diesem Zweck empfiehlt es sich das entsprechende Formular der Europäischen Kommission zu verwenden.

Dänemark

Wenn es um klinische Prüfungen in Dänemark geht, so ist hier die Danish Medicines Agency, auf Dänisch „Lægemiddelstyrelsen“ (LMST) die nationale, verantwortliche Behörde, wobei die Bewertung vom Teil II des Antragsdossiers unter die Zuständigkeit der Ethikkommission fällt. Von ihrer Seite werden keine gesonderten nationalen Anforderungen genannt. Es gelten alle im Anhang 1 der Verordnung über klinische Prüfungen genannten Inhaltsanforderungen [13].

Es wird empfohlen, die in EudraLex Band 10, Kapitel 1 zur Verfügung gestellten Vorlagen zu verwenden. Wird dies nicht gemacht, müssen alle in den Vorlagen geforderten Informationen in entsprechenden Dokumenten zu finden sein.

Alle an potenzielle Prüfungsteilnehmer gerichteten Unterlagen, welche ihnen bei der Entscheidungsfindung über Teilnahme an der Studie helfen sollen, so wie alle Dokumente rund um die Einwilligung nach Aufklärung sind verpflichtend in Dänisch einzureichen. Alle anderen Unterlagen des Teil II sind in Englisch zu halten.

Ein Zahlungsnachweis ist bei der Antragseinbringung nicht erforderlich. Stattdessen stellt die LMST nachträglich eine Rechnung aus. Zu diesem Zweck ist der

Rechnungsempfänger im Bereich „Proof of payment of fee“ im Clinical Trials Information System (CTIS) bekanntzugeben [14].

Was die Höhe der Gebühren betrifft, so ist es maßgeblich, ob das Arzneimittel in einem EU- oder ICH-Land zugelassen ist oder der Antrag ein IMPD als Dokumentation der Herstellung und Qualität des Prüfpräparates beinhaltet. Für der Fall, dass das eingereichte IMPD jedoch wesentlich vereinfacht ist oder das Prüfpräparat eine Modifikation eines zugelassenen Arzneimittels, in Hinblick auf die Verpackung, Kennzeichnung, Form oder das Aussehen ist, fällt die gleiche Gebühr wie für zugelassene Präparate an. Diese beträgt für nationale klinische Prüfungen mit zugelassenen Prüfpräparaten umgerechnet 9.188,80 €, bzw. ca. 13.964 € sollte eine Prüfung des IMPDs erforderlich sein. Hat Dänemark beim Genehmigungsverfahren die Rolle eines betroffenen Mitgliedstaates oder wird es als zusätzlicher Mitgliedstaat zugefügt, so beträgt die Gebühr für Prüfungen mit zugelassenen Prüfpräparaten umgerechnet ca. 8.440 €. Für IMPs für welche es keine Zulassung gibt, steigt diese auf umgerechnet etwa 9.700 €. Als berichterstattender Mitgliedstaat bei klinischen Prüfungen mit zugelassenen Arzneimitteln, stellt die LMST eine Rechnung in Höhe von ca. 10.870 € bzw. 17.667 € sofern die Prüfung des Antrags auch eine Prüfung des IMPDs erfordert.

Die Genehmigung von nicht-kommerziellen klinischen Prüfungen beläuft sich in jedem zuvor beschriebenen Fall auf ca. 5.484 €. Nicht-kommerzielle Sponsoren sind vom Gebührenanteil, welcher der nationalen Arzneimittelbehörde zusteht, befreit und decken mit dem genannten Betrag lediglich die Bearbeitung des Antrags durch die Ethikkommission.

Deutschland

Die für klinische Prüfungen in Deutschland verantwortliche nationale Behörde ist das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Wie in anderen Ländern sind an der Genehmigung klinischer Studien auch die Ethikkommissionen maßgeblich beteiligt. In der Clinical Trials Regulation (EU) No. 536/2014 Q&A, Version 6.6 von September 2023 ist der Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland e.V. als die erste Anlaufstelle genannt bei Fragen bzgl. nationaler Anforderungen an das Einreichdossier. Informationen und Neuigkeiten rund ums Thema klinischer Prüfungen werden auf der Homepage des Vereins veröffentlicht [15]. So findet man hier auch die Besonderheiten, welche sich an Teil II richten.

L Prüfungsteilnehmer-Information, Einwilligung nach Aufklärung und Verfahren zur Einholung der Einwilligung

Der Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen hat einen Mustertext erarbeitet, welcher als Vorlage für die Prüfungsteilnehmer-Information und -Einwilligung zur Durchführung einer klinischen Prüfung eines Arzneimittels mit volljährigen einwilligungsfähigen Probanden dienen soll.

M Eignung des Prüfers

Deutschland definiert, wenn es um die Eignung des/der Prüfer(s) geht bestimmte Voraussetzungen. So müssen alle Prüfer und Mitglieder eines Prüfungsteams/einer Prüfergruppe einen Arzneimittelgesetz (AMG)- bzw. Medizinproduktegesetz (MPDG)-Grundlagenkurs absolviert haben. Darüber hinaus sollen Personen, die ein Prüfungsteam/eine Prüfergruppe verantwortlich leiten, durch die Teilnahme an entsprechenden Aufbaukursen, für diese Aufgabe zusätzlich qualifiziert sein.

N Eignung der Einrichtungen

Als Nachweis über die entsprechende Eignung der Einrichtungen ist die zur Verfügung gestellte nationale Vorlage zu verwenden.

Q Nachweis der Zahlung von Gebühren

Nach erfolgter Bewertung des Antrags stellt das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte eine Rechnung entsprechend der Gebührenverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit aus [16]. Daraus ergeben sich folgende Tarife:

Tabelle 1: Auszug aus der Besonderen Gebührenverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit für die individuell zurechenbaren Leistungen in seinem Zuständigkeitsbereich [16]. Gebühren welche für die Genehmigung klinischer Studie in der Bundesrepublik Deutschland anfallen

Mono- oder internationale klinische Prüfung mit nicht zugelassenen Prüfpräparaten mit der Bundesrepublik Deutschland als betroffenem Mitgliedstaat	
Ohne zusätzliche Teilstudien oder bei Prüfplänen mit mehreren Teilstudien für die erste Teilstudie	5.700 €
Prüfpläne mit integriertem Studienprotokoll für jede zusätzliche Teilstudie	500 bis 5.700 €

Mono- oder internationale klinische Prüfung mit zugelassenen Prüfpräparaten mit der Bundesrepublik Deutschland als betroffenem Mitgliedstaat	
Ohne zusätzliche Teilstudien oder bei Prüfplänen mit mehreren Teilstudien für die erste Teilstudie	2.700 €
Prüfpläne mit integriertem Studienprotokoll für jede zusätzliche Teilstudie	500 bis 2.700 €
Internationale klinische Prüfung mit nicht zugelassenen Prüfpräparaten mit der Bundesrepublik Deutschland als berichterstattendem Mitgliedstaat	
Ohne zusätzliche Teilstudien oder bei Prüfplänen mit mehreren Teilstudien für die erste Teilstudie	8.700 €
Prüfpläne mit integrierten Studienprotokollen für jede zusätzliche Teilstudie	500 bis 8.700 €
Internationale klinische Prüfung mit zugelassenen Prüfpräparaten mit der Bundesrepublik Deutschland als berichterstattendem Mitgliedstaat ausschließlich	
Ohne zusätzliche Teilstudien oder bei Prüfplänen mit mehreren Teilstudien für die erste Teilstudie	3.700 €
Prüfpläne mit integrierten Studienprotokollen für jede zusätzliche Teilstudie	500 bis 3.700 €

Estland

Ravimiamet – die Estnische Arzneimittelagentur, welche für die Überwachung der klinischen Forschung im Land zuständig ist, hat auf ihren Seiten eine detaillierte Übersicht der nationalen Anforderung an Teil II des Antragsdossiers veröffentlicht [17].

Vorab ist festzuhalten, dass im Allgemeinen alle von der Europäischen Kommission erstellten Mustertexte angenommen werden, als auch dass mit Ausnahme jener Unterlagen, welche sich an die Teilnehmer richten, die restliche Dokumentation in englischer Sprache verfasst werden kann.

L Prüfungsteilnehmer-Information, Einwilligung nach Aufklärung und Verfahren zur Einholung der Einwilligung

Sämtliche Unterlagen im Sinne der Prüfungsteilnehmer-Information und einer Einwilligung nach Aufklärung müssen den Probanden in der Sprache zur Verfügung gestellt werden, in welcher sie auch in der Praxis genutzt werden. Es wird empfohlen die Vorlage, welche von der Ethikkommission genehmigt wurde zu verwenden. Diese steht den Antragstellern in drei Sprachen zur Verfügung – estnisch, englisch und russisch.

M Eignung des Prüfers

Der einzureichende Lebenslauf des Prüfarztes ist in englischer Sprache zu verfassen. Er muss datiert, vom Prüfarzt selbst unterschrieben und darf nicht älter als 6 Monate sein. Ebenfalls sind GCP-Zertifikate des/der Prüfarztes/Prüfärzte einzureichen. Die Einreichung einer Interessenserklärung ist hingegen nicht verpflichtend.

N Eignung der Einrichtungen

Die Unterlagen betreffend „Eignung der Einrichtungen“ müssen von einer vom Studienzentrum rechtlich bevollmächtigten Person unterzeichnet sein. Es werden digitale wie händische Signaturen anerkannt.

P Finanzielle und sonstige Vereinbarungen

Wenn es um das Budget der Studie geht, ist Transparenz gefragt. Es wird empfohlen eine aufgeschlüsselte Gebühr pro Patienten als Grundlage zu nehmen. Ebenfalls sollte festgehalten werden, dass keine studienspezifischen Leistungen zu Lasten des estnischen Gesundheitsversicherungsfonds anfallen.

Q Nachweis der Zahlung von Gebühren

Bei der Antragseinbringung ist es nicht erforderlich einen Zahlungsnachweis einzureichen. Stattdessen sind Informationen zum Rechnungsempfänger bereitzustellen an welchen nachträglich eine Zahlungsaufforderung ausgestellt wird. Dabei werden 7.860 € in Rechnung gestellt, wenn die Arzneimittelagentur die Bewertung als berichterstattender Mitgliedstaat vornimmt, während für die Rolle des betreffenden Mitgliedstaates 2.690 € verrechnet werden [18].

R Nachweis dafür, dass die Daten in Einklang mit den Datenschutzvorschriften der Union verarbeitet werden

Grundsätzlich ist die Anforderung des Nachweises über Einklang mit den Datenschutzvorschriften mit der entsprechenden EMA-Vorlage erfüllt. Darüber hinaus muss

der Sponsor jedoch sicherstellen, dass alle Aspekte des Datenschutzes auch in der Teilnehmerinformation erläutert sind. Es wird empfohlen, den Probanden zwei Einverständniserklärungen zur Bestätigung zu geben: eine betreffend der Teilnahme an der Prüfung und eine weitere betreffend der Verwendung ihrer gesundheitsbezogenen Daten sowie biologischen Proben. Weiters muss eine Beschreibung des Umgangs mit biologischen Proben beinhaltet sein. Diese ist in pseudonymisierter Form zu verfassen.

Ravimiamet hat auch eine Zusammenfassung weiterer Anforderungen und Regelungen welche sich aus dem estnischen Datenschutzgesetz IKS (Isikuandmete kaitse seadus) ableiten veröffentlicht. Beim IKS handelt es sich um das nationale Gesetz, das die Verarbeitung personenbezogener Daten in Estland regelt und die Bestimmungen der Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) der Europäischen Union ergänzt. Das IKS-Gesetz legt die Rechte und Pflichten von Organisationen und Personen fest, die personenbezogene Daten in Estland verarbeiten. Es sieht vor, wie personenbezogene Daten in Übereinstimmung mit den Datenschutzprinzipien verarbeitet werden sollen, einschließlich der Anforderungen an die Einwilligung, die Sicherheit der Datenverarbeitung und die Rechte der betroffenen Personen. Es enthält auch Regelungen zur Aufsicht und Durchsetzung des Datenschutzrechts in Estland.

Finnland

Die Finnische Arzneimittelagentur Fimea (Finnish Medicines Agency, auf Finnisch „Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus“) ist die nationale Arzneimittelbehörde in Finnland. Ihre Hauptaufgabe besteht darin, die Sicherheit, Qualität und Wirksamkeit von Arzneimitteln und Medizinprodukten zu überwachen und zu regulieren. Sie ist für die Zulassung von Arzneimitteln in Finnland zuständig, überwacht klinische Studien und pharmazeutische Unternehmen und trägt zur Förderung von Forschung und Innovation im Gesundheitswesen bei.

Was das Antragsdossier für einen Erstantrag betrifft, so sind sämtliche Fragen betreffend des Teil I an die Fimea zu richten, während für Teil II die Ethikkommission die richtige Anlaufstelle ist. Das Nationale Komitee für Ethik der medizinischen Forschung (Tukija) hat folgende Anforderungen an Teil II des Antragsdossiers definiert [19]:

Allgemein gilt, dass sofern nicht ausdrücklich anders angegeben die Unterlagen in Englisch verfasst werden können.

K Verfahren zur Rekrutierung der Prüfungsteilnehmer

Grundsätzlich ist hier das von der Europäischen Kommission veröffentlichte Formular „Recruitment and Informed consent procedure“ zu verwenden. Es ist in der finnischen und/oder schwedischen Sprache auszufüllen. Weiters ist zu beachten das Punkt 6 des Formulars nicht zum Tragen kommt, da eine vereinfachte informierte Einwilligung in Finnland nicht anwendbar ist.

Es ist darauf zu achten, dass sofern zutreffend, die einschlägigen Bestimmungen des „Finnish Act on Clinical Trials on Medicinal Products 983/2021“, dem finnischen Gesetz, dass die Durchführung von klinischen Studien im Zusammenhang mit Medizinprodukten regelt, berücksichtigt werden. Dies gilt im Wesentlichen für die Abschnitte 13 bis 15 welche sich der Reihe nach mit der informierten Zustimmung, Forschungsethik und -genehmigungen und der Sicherung der Studienteilnehmer befassen.

Die Dokumente müssen in der finnischen und/oder schwedischen Sprache erfasst werden.

L Prüfungsteilnehmer-Information, Einwilligung nach Aufklärung und Verfahren zur Einholung der Einwilligung

Was Finnland betrifft, so ist ein Teil dieser Anforderung durch die bereits erwähnte, von der Europäischen Kommission veröffentlichte Vorlage „Recruitment and Informed consent procedure“ erfüllt. Weiters hat Tukija einen Mustertext für das Probanden-Informationsblatt und die Einwilligungserklärung in den beiden Amtssprachen Finnisch und Schwedisch veröffentlicht. Es ist ebenfalls ein Verweis auf die Datenschutzgrundverordnung, insbesondere die Artikel 12-14, erforderlich. Diese Anforderung kann entweder mit einem separaten Dokument oder als Anhang an die Prüfungsteilnehmer-Information erfüllt werden.

M Eignung des Prüfers

Es ist erforderlich die entsprechenden Vorlagen der Europäischen Kommission für den Lebenslauf des Prüfers („Investigator Curriculum Vitae“) und die Interessenserklärung („Declaration of interest“) zu verwenden.

N Eignung der Einrichtungen

Hier soll ebenfalls auf das dafür vorgesehene Formular der Europäischen Kommission zurückgegriffen werden. Die Erklärung über die Eignung der Einrichtung (Abschnitt 2 des Formulars) kann für jedes klinische Zentrum separat verfasst werden. Für den Fall, dass

jedoch für alle klinischen Prüfstellen eine Erklärung ausgestellt wird, ist sicherzugehen, dass die genannten Zentren klar voneinander getrennt sind. Das Dokument kann auch von einem Vertreter oder einer Kontaktperson des Sponsors unterzeichnet sein.

O Nachweis von Versicherungs- oder sonstiger Deckung für Schadensersatz

An dieser Stelle verweist das Tukija wieder auf das nationale Gesetz betreffend klinischer Prüfungen mit Medizinprodukten 983/2021. Diesmal konkret auf Abschnitt 5. Demnach ist der Sponsor für eine Versicherung oder eine angemessene Entschädigung im Schadensfall, welche seine und die Haftung der Prüfer abdeckt, verantwortlich. In diesem Sinn ist als Nachweis eine Garantie oder die Beschreibung der Versicherung einzureichen.

P Finanzielle und sonstige Vereinbarungen

Für die erforderliche Beschreibung der Finanzierung der klinischen Prüfung hat das Tukija eine detaillierte Anweisung veröffentlicht, welche zu befolgen ist.

Das finnische Gesetz über klinische Prüfungen mit Medizinprodukten 983/2021 schreibt in Abschnitt 22 und 23 vor, dass die Kosten für die laut Studienprotokoll vorgesehenen Prüfpräparate, Arzneimittel, Hilfsmittel, Medizinprodukte und ähnliches nicht an die Teilnehmer in Rechnung gestellt werden dürfen, es sei denn, es besteht ein berechtigter Grund dazu. Sofern die Möglichkeit besteht, dass für Probanden Kosten entstehen, so ist dies klar anzugeben und zu begründen.

Die Verwendung des Formulars „Compensation for trial participants“ der Europäischen Kommission ist verpflichtend.

Q Nachweis der Zahlung von Gebühren

Bei der Antragseinbringung ist es nicht erforderlich einen Zahlungsnachweis einzureichen. Stattdessen sind Informationen zum Rechnungsempfänger an welchen nachträglich eine Zahlungsaufforderung ausgestellt wird, bereitzustellen [20].

Die zu erwartenden Kosten belaufen sich auf 6.300 € sowohl für nationale als auch internationale Projekte und unabhängig davon, ob Finnland der berichterstattende oder betroffene Mitgliedstaat ist [21].

Artikel 7.1h - Übereinstimmung mit den Bestimmungen über die Gewinnung, Lagerung und zukünftige Nutzung der vom Prüfungsteilnehmer genommenen biologischen Proben

Eine weitere Anforderung ist die Verwendung des Formulars „Compliance with applicable rules for biological samples“, mit welchem die Einhaltung der geltenden Bestimmungen für die Gewinnung, Lagerung und zukünftige Nutzung der von Prüfungsteilnehmern genommenen biologischen Proben, wie in der CTR, Artikel 7.1h vorgeschrieben, bestätigt werden muss.

Frankreich

In Frankreich spielt die ANSM – Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, auf Deutsch die Nationale Agentur für Arzneimittelsicherheit und Gesundheitsprodukte, eine wichtige Rolle bei der Gewährleistung der Sicherheit und Qualität von Arzneimitteln und Gesundheitsprodukten und arbeitet eng mit anderen Behörden wie der CNIL und der CPP zusammen, um sicherzustellen, dass klinische Studien die erforderlichen Standards erfüllen. Dabei ist CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) für den Datenschutz und die CPP (Comité de Protection des Personnes) für die ethischen Aspekte verantwortlich.

Frankreich stellt folgende Ansprüche an Teil II des Antragsdossiers für Erstanträge [22]:

Im Sinne der Harmonisierung werden allgemein alle im EudraLex, Band 10 veröffentlichten Vorlagen angenommen. Diese müssen in Französisch ausgefüllt werden, sofern bei den jeweiligen Anforderungen nichts Gegenteiliges definiert ist.

K Verfahren zur Rekrutierung der Prüfungsteilnehmer

Da es für diese Anforderung ein entsprechendes Formular der Europäischen Kommission gibt, ist dieses zu verwenden. Es muss in Französisch ausgefüllt werden, auch dann, wenn alle Informationen im Protokoll in englischer Sprache erfasst sind.

Mit Punkt 1.3 des Formulars soll die Einhaltung der Datenschutz-Grundverordnung sichergestellt werden. Der Antragsteller muss nachweisen, dass nur autorisierte Personen Zugriff auf personenbezogene Daten haben. Laut den Empfehlungen des französischen

Gesundheitsministeriums kann an dieser Stelle auf die Einhaltung der MR-001 verwiesen werden.

MR-001 (Méthodologie de Référence 001) ist eine Referenzmethodik der klinischen Forschung. Sie regelt die Verarbeitung von Gesundheitsdaten, welche vom öffentlichen Interesse sind, sowie die Durchführung von Behandlungen im Rahmen von Forschungsprojekten, die die Zustimmung der betroffenen Person oder ihrer gesetzlichen Vertreter erfordern.

Für den Fall, dass keine bestimmten Rekrutierungsmaßnahmen geplant sind und die Teilnehmergeewinnung von den Prüfzentren durchgeführt wird z.B. in dem Patientenakten auf bestimmte Kriterien und nach bestimmten Patienten durchsucht werden, muss der Sponsor keine definierten Kriterien erfüllen, da er im Gegensatz zum Prüfarzt keinen Zugriff auf die Patientenakten hat und somit die medizinischen Daten vertraulich bleiben.

Sämtliches Rekrutierungsmaterial ist in Französisch zu verfassen.

L Prüfungsteilnehmer-Information, Einwilligung nach Aufklärung und Verfahren zur Einholung der Einwilligung

Wie die vorige wird auch diese Anforderung zum Teil durch das Formblatt „Recruitment and Informed Consent Procedure Template“ erfüllt. Bei der Erstellung der Teilnehmer-Information wird empfohlen sich an den Leitfaden zu halten welcher auf der Seite der CNRIPH veröffentlicht wurde.

Die CNRIPH – Commission Nationale de la Recherche Impliquant la Personne Humaine ist eine französische nationale Kommission, die sich die Ethikbewertung von Forschungsprojekten an Menschen zur Aufgabe gemacht hat.

Sollte in einer klinischen Studie, an welcher Menschen teilnehmen ein Arzneimittel zur Verwendung kommen, welches in Frankreich bereits auf dem Markt ist, so ist im Sinne der Patientensicherheit sicherzustellen, dass die Informationsunterlagen für die Studienteilnehmer mit den offiziellen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen des Arzneimittels in Übereinstimmung stehen. Unterschiede müssen erklärt und gerechtfertigt werden.

Was die sprachlichen Anforderungen betrifft, so muss sowohl das Informationsmaterial als auch die Einverständniserklärung in Französisch verfügbar sein.

M Eignung des Prüfers

Bei der Anforderung „Eignung des Prüfers“ ist es erforderlich die europäische Lebenslaufvorlage in französischer oder englischer Sprache auszufüllen. Die Daten müssen aktuell sein. Zum Zeitpunkt des Einreichens des Dossiers darf das Dokument nicht älter als ein Jahr sein und in den vergangenen 3 Jahren muss eine GCP-Schulung absolviert worden sein. Es wird betont, dass sofern für den Erstantrag ein negativer Bescheid ausgestellt wird und bis zur Einreichung des Widerspruchs die einjährige Frist vergeht, es erforderlich ist im Rahmen des Einspruchs einen aktuellen CV einzureichen.

Weiters weist die französische Behörde darauf hin, dass die RPPS-Nummer eine der relevantesten Informationen ist, die im Lebenslaufformular erfragt werden. Diese ist im Feld „Berufliche Registrierung“ („Professional Registration“) anzugeben.

Die Abkürzung „RPPS“ steht für „Répertoire Partagé des Professionnels de Santé,“ was auf Deutsch etwa „Gemeinsames Verzeichnis der Gesundheitsberufe“ bedeutet. Das RPPS ist ein französisches Register, das alle Gesundheitsberufe erfasst, darunter Ärzte, Apotheker, Krankenschwestern und andere Gesundheitsdienstleister. Jeder Angehörige eines Gesundheitsberufs erhält diese eindeutige RPPS-Nummer, die zur Identifizierung und Verfolgung beruflicher Aktivitäten verwendet wird. Falls keine RPPS-Nummer verfügbar ist, muss eine alternative entsprechende Registrierungsnummer angegeben werden.

Für internationale Studien werden auch andere Lebenslaufformen angenommen, solange sie mindestens alle auf dem Formular der Europäischen Kommission geforderten Daten enthalten und den bereits genannten Kriterien entsprechen.

Das Antragsdossier muss auch eine Interessenserklärung für jeden Hauptprüfer beinhalten. Dabei soll die Vorlage „Declaration of Interest“ in englischer Sprache ausgefüllt und in Französisch übersetzt werden.

N Eignung der Einrichtungen

Wie in allen Fällen, in welchen die entsprechende Vorlage der Europäischen Kommission verfügbar ist, ist auch hier das Dokument „Site Suitability Template“ zu verwenden. Das Formular muss für jeden Standort in französischer Sprache ausgefüllt sein. Dies gilt auch für klinische Zentren welche über eine im Artikel L. 1121-13 des französischen CSP genannte Genehmigung verfügen [23].

CSP steht für „Code de la Santé Publique,“ was auf Deutsch etwa „Gesundheitsgesetzbuch“ bedeutet. Es handelt sich dabei um ein Gesetzgebungsdokument,

das die rechtlichen Bestimmungen des französischen Gesundheitswesens enthält. Es regelt eine breite Palette von Themen im Zusammenhang mit der öffentlichen Gesundheit, medizinischer Praxis, Arzneimitteln, klinischer Forschung, Gesundheitsversorgung, Gesundheitsberufen und vielem mehr. Der erwähnte Artikel L. 1121-13 befasst sich mit der Autorisierung von Forschungsstandorten, an welchen klinische Studien mit Arzneimitteln durchgeführt werden und legt fest, dass diese über eine vom Gesundheitsministerium ausgestellte Genehmigung verfügen müssen. In bestimmten, im Artikel L.1121-13 definierten Fällen, muss dem Antragsdossier eine Kopie dieser Genehmigung beigelegt werden.

O Nachweis von Versicherungs- oder sonstiger Deckung für Schadensersatz

Die Versicherung muss den Bestimmungen des Artikels L. 1121-10 [24] und der Artikel R.1121-4 bis R.1121-9 [25] des CSP entsprechen.

Wie erwartet zielen diese Artikel darauf ab, sicherzustellen, dass Studienteilnehmer angemessen gegen mögliche Risiken und Schäden, die im Zusammenhang mit klinischen Studien auftreten können, versichert sind. Sie legen die Anforderungen an die Versicherungspolizzen fest und regeln Verfahren für die Entschädigung und den Schutz der Studienteilnehmer.

Weitere spezifische Details, die an dieser Stelle zu erwähnen sind, sind die Tatsachen, dass eine Teilnahme an klinischen Arzneimittelstudien für Personen, welche über keine Krankenversicherung verfügen in Frankreich verboten ist (Artikel L.1124-1 des CSP), dass der Versicherungsträger in der Europäischen Union ansässig sein muss und der Versicherungsnachweis in Französisch vorzulegen ist.

Das Formular „Payment compensation template“ muss in französischer Sprache ausgefüllt sein und die Modalitäten für die Erstattung der durch die klinische Prüfung entstandenen Kosten, als auch eventueller Entschädigungen der Teilnehmer für Aufwände müssen aufgeschlüsselt sein.

P Finanzielle und sonstige Vereinbarungen

Als eine Besonderheit schreiben die französischen Anforderungen an Teil II des Einreichdossiers auch das „Zusatzdokument für die Einreichung von klinischen Prüfungen, die der Verordnung EU 536/2014 unterliegen“ vor [26]. Dieses muss in französischer Sprache ausgefüllt, vom Sponsor oder der CRO, welche das Dossier einreicht, unterzeichnet und unter „Financial and Other Arrangements“ im CTIS hochgeladen sein. In diesem Dokument werden

auch Auskünfte zur Finanzierung erfragt. Entsprechend den Bestimmungen der CTR ist eine Beschreibung der Finanzierung, sowie aller anderen Vereinbarungen, welche zwischen dem Sponsor und Prüfstellen getroffen wurden, gefordert. Ebenso muss der Sponsor Auskunft über finanzielle Abkommen und Entschädigungen, die den Prüfern und/oder Zentren als Gegenleistung für ihre Teilnahme an der klinischen Studie zugutekommen, erteilen.

Q Nachweis der Zahlung von Gebühren

Auf mehrfache schriftliche Anfrage wurde bestätigt, dass für die Genehmigung klinischer Studien in Frankreich keine Gebühren anfallen.

R Nachweis dafür, dass die Daten in Einklang mit den Datenschutzvorschriften der Union verarbeitet werden

Um die Übereinstimmung mit nationalen Anforderungen des Datenschutzes, wie ersucht nachzuweisen, sind folgende Unterlagen erforderlich:

- für den Fall, dass der Antragsteller die Übereinstimmung mit einer Referenzmethodik (MR) beansprucht:
 - die Bestätigung der französischen Datenschutzkommission (CNIL), welche nach Einbringen der Erklärung zur Einhaltung einer von ihr genehmigten Referenzmethodik ausgestellt wird. Sollte sich die Referenzmethodik, für welche es bereits eine behördliche Bestätigung gibt, ändern so ist es in der Regel nicht erforderlich, erneut eine Erklärung abzugeben, sofern dies nicht ausdrücklich von der CNIL verlangt wird [27],
 - die Zusage des Sponsors, dass die klinische Studie im Einklang mit der in der Erklärung zur Einhaltung der Referenzmethodik (MR) angegebenen Methodik, so wie sie im zuvor erwähnten CNIL-Bestätigungsdokument festgelegt ist durchgeführt wird. Diese Verpflichtung wird vom Sponsor im Rahmen des Zusatzdokumentes bestätigt.
- für den Fall, dass keine Übereinstimmung mit einer Referenzmethodik besteht, soll im Zusatzdokument zur Einreichung klinischer Studien gemäß der Verordnung EU 536/2014 klargestellt werden, dass die Einhaltung einer RM nicht zutrifft.

Artikel 7.1h - Übereinstimmung mit den Bestimmungen über die Gewinnung, Lagerung und zukünftige Nutzung der vom Prüfungsteilnehmer genommenen biologischen Proben

Das Formular „Compliance with Member State applicable rules for the collection, storage and future use of human biological samples“ muss in englischer Sprache ausgefüllt und in Französisch übersetzt werden. Sollte sich der Verwendungszweck der Proben ändern, ist eine neue Einwilligung erforderlich. Aus diesem Grund ist die einzig akzeptable Antwort auf Frage 2.3 des Formulars eine positive.

Weiters wird darauf hingewiesen, dass Frage 4.8 in Frankreich nicht anwendbar ist und Frage 5.1 die Einhaltung der Bestimmungen aus Artikel L. 1243-3 und L. 1243-4 erfasst.

Griechenland

In Griechenland ist die für klinische Prüfungen zuständige Behörde die nationale Arzneimittelbehörde ΕΟΦ. Die Bewertung der Informationen und Aspekte, welche sich auf Teil II des Antragsdossiers beziehen übernimmt die griechische Ethikkommission ΕΕΔ.

Auf der offiziellen Seite der ΕΟΦ sind die nationalen Anforderungen dieses Landes definiert [28].

K Verfahren zur Rekrutierung der Prüfungsteilnehmer

Es wird empfohlen das entsprechende im EudraLex, Band 10 veröffentlichte Formular zu verwenden und es in englischer Sprache auszufüllen. Zusätzlich soll eine „Beschreibung des Verfahrens zur Auswahl potenzieller Teilnehmer an klinischen Studien“ im Einklang mit Abschnitt A. 21 des Rundschreibens der ΕΕΔ vom 11. Oktober 2019 verfasst und eingereicht werden [29].

Daraus resultierend soll sich die Beschreibung auf 4 Schwerpunkte konzentrieren:

- die Sponsorverantwortung – die zur Verfügung gestellten Informationen über die Methoden zur Probandengewinnung und -auswahl müssen über eine bloße Wiederholung der Ein- und Ausschlusskriterien des Protokolls hinausgehen.
- Informationsrichtlinie – es wird darauf hingewiesen, dass der Begriff „Werbung“ vermieden werden sollte, da er mit wirtschaftlichen Interessen assoziiert wird, was nicht in den Fokus einer klinischen Prüfung gestellt werden sollte. Stattdessen wird der Begriff „Information zur Anwerbung von Patienten/Teilnehmern“ bevorzugt. Zu beachten ist auch dass nur „nicht-interaktive“ Informationen wie Broschüren, Audioaufzeichnungen oder Plakate erlaubt sind, während Einträge auf sozialen Medien

oder interaktiven Plattformen, welche die Eingabe persönlicher Daten erfordern nicht erlaubt sind.

- Prüfung durch die EEΔ – sämtliches Informationsmaterial, einschließlich jenes welches sich an die Ärzte richtet ist der Ethikkommission vorzulegen. Diese prüft die Unterlagen in erster Linie auf nicht ordnungsgemäße Anwerbungspraktiken und bewertet die Angemessenheit der Auswahlmethode.
- Protokollbesonderheiten – alle Besonderheiten des Protokolls, wie der Umgang mit gefährdeten Gruppen oder Patienten, die nicht selbstständig einwilligen können, müssen angegeben werden.

L Prüfungsteilnehmer-Information, Einwilligung nach Aufklärung und Verfahren zur Einholung der Einwilligung

Anweisungen, welche diese Anforderung betreffen sind im Rundschreiben der Ethikkommission, Abschnitt A.11 [29] und im Dokument „Einwilligungsformular nach Aufklärung (ICF)“, beides vom 11.10.2019, zu finden. In beiden Dokumenten wird besonderer Wert auf die sprachliche Gestaltung der Einwilligungserklärung gelegt. So ist definiert, dass alle Informations- und Einwilligungsformulare auf Griechisch und optional auf Englisch vorzulegen sind, wobei die EEΔ nur die griechische Version, die auch die einzig gültige für die griechischen Zentren ist, genehmigt. Für den Fall, dass eine andere Sprachversion der Einwilligungserklärung erforderlich ist, weil z.B. Teilnehmer Griechisch nicht gut verstehen, muss der Sponsor eine beglaubigte Übersetzung der genehmigten griechischen Version zur Begutachtung der EEΔ vorlegen.

Es wird empfohlen die griechische Übersetzung des Wortes „consent“ durch „Einwilligung“, anstatt „Zustimmung“ zu ersetzen. Dies ist die angemessenere Form, denn sie gewährleistet, dass Teilnehmer vollständig informiert sind und ihre Einwilligung geben, bevor sie an der Studie teilnehmen. Dies steht im Einklang mit den ethischen Grundsätzen und Richtlinien für klinische Studien, wie sie in den Good Clinical Practices (GCPs) festgelegt sind. Der Begriff „Zustimmung“ wird als weniger angemessen angesehen, da er die Möglichkeit einer nachträglichen Genehmigung impliziert, was in der Ethik klinischer Prüfungen nicht bevorzugt wird.

Weiters sind der EEΔ alle anderen Dokumente, Unterlagen und Materialien, die dem Patienten vor oder während der Unterzeichnung der Einwilligung nach Aufklärung gegeben werden sollen, vorzulegen. Es ist darauf zu achten, dass die Bereitstellung der Materialien im Hinblick auf die Bedürfnisse der Studie gerechtfertigt ist. Sie dürfen keine Firmenlogos tragen,

ihr Wert muss vernünftig sein und darf nicht als Anreiz dienen (Abschnitt A.14 des Rundschreibens der Ethikkommission).

M Eignung des Prüfers

Richtlinien zu dieser Anforderung, zumindest was den Lebenslauf betrifft, sind im Abschnitt A.17 des Rundschreibens enthalten. Diesen Anweisungen folgend ist das Formular der Europäischen Kommission „Investigator Curriculum Vitae“ in englischer Sprache auszufüllen. Die geforderten Kenntnisse im Bereich der ICH-GCP sind durch entsprechende Schulungen und Zertifikate nachzuweisen. Was die Interessenserklärung betrifft, soll auch hier die offizielle im EudraLex, Band 10 veröffentlichte Vorlage verwendet und in Englisch ausgefüllt werden.

Spezifisch für Phase-I-Studien wird ein Nachweis der Einhaltung des Artikel 7 des Amtsblatts der Regierung B' 4131/22.12.2016 gefordert. In diesem Sinn ist eine Erklärung abzugeben, dass sowohl das Zentrum, in dem die Studie durchgeführt wird, als auch das Forschungsteam die spezifischen Voraussetzungen erfüllen, die in der genannten gesetzlichen Verordnung festgelegt sind. Zusätzlich müssen die Forscher über Zertifikate verfügen, die eine Ausbildung in „Advanced Life Support“ (ALS) belegen.

N Eignung der Einrichtungen

Es wird empfohlen, dass Formular „Site Suitability Template“ zu verwenden und es in englischer Sprache auszufüllen. Es muss vom Prüfarzt unterschrieben sein. Zusätzlich ist für Phase-I-Studien ein Nachweis über Ausrüstung, welche den spezifischen Anforderungen des Artikel 7 des ΦΕΚ B'4131 vom 22. Dezember 2016 entspricht einzureichen. Es muss eine Erklärung verfasst werden, dass sowohl das Zentrum als auch das Forschungsteam diese Anforderungen erfüllen.

O Nachweis von Versicherungs- oder sonstiger Deckung für Schadensersatz

Der eingereichte Nachweis der Versicherungsdeckung darf in englischer oder griechischer Sprache verfasst sein. Die Versicherung muss Absatz 20 des Rundschreibens vom 11. Oktober 2019 entsprechen und somit über die gesamte Laufzeit der Studie gelten. Weitere hier definierte Bedingungen sind, dass das Versicherungsunternehmen einen Sitz in der EU haben muss, dass die Deckungssumme mögliche Schäden oder Behinderungen welche als Folge der Teilnahme an der klinischen Prüfung entstehen abdeckt, wobei im Falle von Tod oder Arbeitsunfähigkeit diese mindestens 200.000 Euro betragen muss. Ebenso ist die

Versicherungsdeckung für Neugeborene anzugeben, welche im Falle einer Schwangerschaft, nachweislich aufgrund der klinischen Prüfung Gesundheitsschäden davontragen.

P Finanzielle und sonstige Vereinbarungen

Um dieses Kriterium zu erfüllen ist es erwünscht folgende Anhänge des ΦEK B`2015/03-06-2019 ausgefüllt im CTIS hochzuladen:

- Aufschlüsselung der Vergütung pro Teilnehmer – Tabelle 1
- Übersicht der Teammitglieder – Tabelle 2
- Projektbudget inklusive einer Übersicht der Ausgabenarten – Tabelle 3

Weiters soll für geplante Entschädigungen an die Prüfungsteilnehmer das im EudraLex, Band 10 veröffentlichte Formular „Compensation for trial participants“ in englischer Sprache ausgefüllt und eingereicht werden.

R Nachweis dafür, dass die Daten in Einklang mit den Datenschutzvorschriften der Union verarbeitet werden

Um sich der allgemeinen Einhaltung der DSGVO zu verpflichten, soll die Vorlage der Europäischen Kommission „Statement of compliance with Regulation (EU) 2016/679 (GDPR)“ in Englisch ausgefüllt werden. Zusätzlich wird eine Bestätigung des Sponsors oder seines rechtlichen Vertreters verlangt, dass entweder bei einer eventuellen Übertragung personenbezogener Daten in Drittländer die Bedingungen der DSGVO eingehalten werden oder dass für den Fall, dass die Datenschutzstandards der EU im betreffenden Drittland keine Anwendung finden, eine Einwilligung des Patienten eingeholt wird.

Artikel 7.1h – Übereinstimmung mit den Bestimmungen über die Gewinnung, Lagerung und zukünftige Nutzung der vom Prüfungsteilnehmer genommenen biologischen Proben

Die Verwendung des offiziellen europäischen Formulars ist vorgesehen um die ordnungsgemäße Verwendung von biologischen Proben zu bestätigen. Das Dokument „Compliance with applicable rules for biological samples“ soll in englischer Sprache ausgefüllt und eingereicht werden.

Irland

In Irland unterliegen klinische Prüfungen der Regulierung von HPRA (Health Products Regulatory Authority). Für die Erarbeitung nationaler Anforderung, ihre Bewertung und Begutachtung ist jedoch ein zentrales Gremium, welches sich mit der ethischen Überprüfung von Forschungsprojekten befasst zuständig – das NREC.

NREC steht für National Research Ethics Committee, was auf Deutsch in etwa „Nationales Forschungsethikkomitee“ bedeutet. Es hat auf der Homepage eine sehr übersichtliche und verständliche Auflistung der irländischen Anforderungen an Teil II des Antragsdossiers bei Erstanträgen veröffentlicht [30].

Obwohl das NREC für die meisten Kriterien seine Prozesse und Anforderungen an die CTR angepasst und für den Großteil der Dokumente eigene Vorlagen erarbeitet hat, bleibt es bis auf eine Ausnahme, dem Antragsteller überlassen, ob er die von der EMA oder dem NREC veröffentlichten Dokumente verwendet. Lediglich wenn es um die Eignung der Einrichtungen geht, ist es verpflichtend das irländische Formular zu verwenden.

Allgemein wird darauf hingewiesen, dass nur PDF-Originaldokumente einzureichen sind, keine gescannten Kopien. Das einzige Dokument, dass verpflichtend zu unterschreiben ist, ist das Formular „Site Suitability Assessment“. Wenn eine elektronische Signatur dieses Dokuments nicht möglich ist, ist eine gescannte Kopie des unterschriebenen Dokuments zusammen mit der Original-PDF-Datei hochzuladen.

K Verfahren zur Rekrutierung der Prüfungsteilnehmer

Hier stehen beide Vorlagen, die der Europäischen Kommission und die des NREC zur Verfügung. Eines davon muss entsprechend ausgefüllt und eingereicht werden. Alle anderen, nach den Angaben der Verordnung relevanten Dokumente, sind ebenfalls hochzuladen.

L Prüfungsteilnehmer-Information, Einwilligung nach Aufklärung und Verfahren zur Einholung der Einwilligung

Die im vorangegangenen Abschnitt definierten Vorlagen decken auch diese Anforderung ab. Es ist eines der beiden Formulare ausgefüllt einzureichen. Zusätzlich müssen dem Dossier sämtliche Einwilligungsformulare, das Teilnehmerinformationsmaterial und andere relevante Unterlagen hinzugefügt werden.

M Eignung des Prüfers

Auch hier kann der Sponsor zwischen den NREC- und den Vorlagen welche im EudraLex, Band 10 veröffentlicht wurde wählen. Weitere Anforderungen bestehen nicht.

N Eignung der Einrichtungen

Wie bereits erwähnt ist es in diesem Punkt verpflichtend das NREC-Formular zu verwenden. Es ist für jedes Zentrum auszufüllen. Die Vorlage der Europäischen Kommission wird nicht angenommen.

P Finanzielle und sonstige Vereinbarungen

An dieser Stelle ist die Finanzierung der Prüfung offenzulegen und das ausgefüllte Formular zur Entschädigung der Teilnehmer einzureichen. Sowohl die nationale als auch die europäische Version werden akzeptiert.

Q Nachweis der Zahlung von Gebühren

Bei der Antragseinbringung ist die Bestätigung über Überweisung der Gebühr einzureichen.

Nicht-kommerzielle klinische Studien sind seit dem 1. Januar 2024 von dieser Voraussetzung ausgenommen, da ihre Genehmigung von der Gebühr befreit ist.

Für kommerzielle mononationale klinische Prüfungen oder jene bei welchen Irland die Rolle des betroffenen Mitgliedstaates hat, steht eine Gebühr von 1.500 € an. Diese steigt auf 2.000 € sollte Irland der berichterstattende Staat sein [31].

R Nachweis dafür, dass die Daten in Einklang mit den Datenschutzvorschriften der Union verarbeitet werden

An dieser Stelle ist die irländische Vorlage für die Erklärung zur Einhaltung des Datenschutzes zu verwenden. Als Hilfestellung hat die NREC auch eine Anleitung betreffend der Erklärung erstellt und veröffentlicht.

Artikel 7.1h - Übereinstimmung mit den Bestimmungen über die Gewinnung, Lagerung und zukünftige Nutzung der vom Prüfungsteilnehmer genommenen biologischen Proben

Auch hier stehen zwei Vorlagen zur Auswahl – eine davon ist verpflichtend einzureichen, ebenso wie andere relevante Unterlagen.

Island

Für die klinische Forschung ist in Island die Isländische Arzneimittelagentur (IMA – Icelandic Medicines Agency, bzw. Lyfjastofnun in Isländisch) zuständig. Da die veröffentlichten Links [8] nicht zu den gewünschten Daten geführt haben, wurde per E-Mail eine Anfrage direkt an die Behörde gestellt. Folgende isländische Anforderungen an Teil II wurden daraufhin bekanntgegeben:

Bis auf Unterlagen betreffend Rekrutierungsverfahren und denen die sich an potenzielle und/oder bestehende Studienteilnehmer richten, welche in Isländisch zu verfassen sind, ist die restliche Dokumentation in der englischen Sprache zu halten.

K Verfahren zur Rekrutierung der Prüfungsteilnehmer

Für die Beschreibung der Rekrutierungsverfahren wird empfohlen die Vorlage der Europäischen Kommission zu verwenden. Diese soll in Englisch ausgefüllt eingereicht werden. Ebenso einzureichen ist sämtliches Material, welches zum Zweck der Teilnehmereinbeziehung erstellt wurde und sich an die Teilnehmer richtet. Dieses muss allerdings in der isländischen Sprache verfasst sein.

L Prüfungsteilnehmer-Information, Einwilligung nach Aufklärung und Verfahren zur Einholung der Einwilligung

Neben den in der Verordnung definierten Kriterien, bestehen in diesem Punkt keine weiteren nationalen Anforderungen. Es ist lediglich darauf zu achten, dass sämtliches an die Teilnehmer gerichtetes Material in Isländisch verfasst ist.

M Eignung des Prüfers

Auch in diesem Punkt decken sich die isländischen Anforderungen mit denen der CTR. So ist eine Aufstellung aller geplanten klinischen Zentren, inklusive Angaben zum Hauptprüfer und der zu erwartenden Probandenanzahl einzureichen.

Es wird empfohlen sowohl für den Lebenslauf als auch die Interessenserklärung der Prüfer die EudraLex, Band 10-Vorlagen zu verwenden. Beide Dokumente sind für jede

Prüfstelle/jeden Hauptprüfer zu erstellen. Der CV kann in Isländisch oder Englisch verfasst werden, während die restliche Dokumentation ausschließlich in Englisch zu halten ist. Es ist wünschenswert sowohl alle Lebensläufe als auch alle Interessenserklärungen in je eine PDF-Datei zu packen.

N Eignung der Einrichtungen

Zur Erfüllung dieser Anforderung wird empfohlen die Vorlage der Europäischen Kommission „Site Suitability Template“ zu verwenden. Diese ist in Englisch zu halten und von der Leitung jeder Prüfstelle zu vervollständigen.

O Nachweis von Versicherungs- oder sonstiger Deckung für Schadensersatz

Es ist ein gültiger Versicherungsnachweis einzureichen. Alternativ werden auch Garantien oder ähnliche Vereinbarungen angenommen. Falls besondere, auf die klinische Prüfung spezifisch ausgerichtete Versicherungen abgeschlossen wurden, ist dies bekanntzugeben.

P Finanzielle und sonstige Vereinbarungen

Wie es auch die Verordnung vorsieht, ist eine Beschreibung der Studienfinanzierung einzureichen. Weiters sind Informationen über Entschädigungen, welche sich an Teilnehmer richten, festzuhalten. Zu diesem Zweck soll, die europäische Vorlage verwendet werden.

In einem weiteren Dokument soll auf eventuelle finanzielle Vereinbarungen oder Entschädigungen/ Kostenerstattungen zwischen dem Sponsor und der Prüfstelle bzw. Teilnehmern des Forschungsteams eingegangen werden.

Q Nachweis der Zahlung von Gebühren

Für die Genehmigung einer klinischen Prüfung sieht die IMA eine pauschale Gebühr von umgerechnet 416 € (619.200 ISK) vor [32].

R Nachweis dafür, dass die Daten in Einklang mit den Datenschutzvorschriften der Union verarbeitet werden

Es ist eine Erklärung des Sponsors oder seines Vertreters über die Einhaltung der europäischen Datenschutzgrundverordnung, als auch aller nationalen damit in Verbindung stehenden Gesetze, in englischer Sprache verfasst, einzureichen.

Artikel 7.1h - Übereinstimmung mit den Bestimmungen über die Gewinnung, Lagerung und zukünftige Nutzung der vom Prüfungsteilnehmer genommenen biologischen Proben

Nochmals decken sich die isländischen Anforderungen mit der Verordnung. Es ist zu beschreiben wie biologische Proben im Rahmen der klinischen Prüfung gesammelt, gelagert und verwendet werden. Dazu kann das Dokument „Compliance with Member State applicable rules for the collection, storage and future use of human biological samples“ der Europäischen Kommission verwendet werden.

Italien

In Italien ist die Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), die italienische Arzneimittelagentur, für die Beurteilung und Genehmigung klinischer Prüfungen zuständig. Sie arbeitet eng mit den örtlichen Ethikkomitees (Comitato Etico Territoriale, CET) zusammen, welche die Bewertung von klinischen Studien durchführen, auch in Hinblick auf Teil II des Antragsdossiers.

In einem Leitfaden zur Antragsstellung hat die AIFA die italienischen Anforderungen an das Dossier definiert [33].

Im Allgemeinen werden Unterlagen in englischer Sprache akzeptiert, mit Ausnahme jener, welche für den/die Teilnehmer bestimmt sind - diese sind in Italienisch vorzulegen. Weiters ist es erforderlich die Vorlagen der Europäischen Kommission für den Lebenslauf des Hauptprüfers und den Nachweis über Eignung der Einrichtungen zu verwenden, während für die Interessenerklärung, Rekrutierung, Informierte Einwilligung und die Entschädigung Vorlagen zu verwenden sind welche vom CCNCE erstellt wurden.

CCNCE ist das Nationale Koordinierungszentrum der Territorialen Ethikkomitees und hat die Aufgabe allgemeine Richtlinien zur Verfahrenseinheitlichkeit für die Ethikkomitees bereitzustellen.

Der erwähnte Leitfaden geht weiter auf einige Punkte näher ein.

L Prüfungsteilnehmer-Information, Einwilligung nach Aufklärung und Verfahren zur Einholung der Einwilligung

Neben den in der Verordnung definierten Anforderungen ist sicherzustellen, dass auch die geltenden Vorschriften und Richtlinien des Koordinierungszentrums „Leitlinien zur Einholung informierter Einwilligungen zur Teilnahme an klinischen Studien“ erfüllt sind. In diesem Sinne stehen, abhängig vom Alter der Teilnehmer unterschiedliche Formulare zum Zweck der „Teilnehmerinformation und Einwilligung nach Aufklärung“ zur Verfügung:

- Teilnehmerinformation und Einwilligung nach Aufklärung für Eltern oder Erziehungsberechtigte für die Teilnahme von Minderjährigen an klinischen Prüfungen,
- Teilnehmerinformation für 6- bis 11-Jährige,
- Informierte Einwilligung zur Aufnahme in klinische Prüfungen für Minderjährige im Alter von 12 bis 17 Jahren,
- Teilnehmerinformation und Einwilligung nach Aufklärung für Erwachsene.

M Eignung des Prüfers

Wie bereits erwähnt wird hier das im EudraLex Band 10 veröffentlichte Formular vorausgesetzt. Es muss detaillierte Informationen über jede relevante Berufs- und Ausbildungserfahrung im Zusammenhang mit der zu bewertenden klinischen Prüfung liefern. Der Lebenslauf muss immer auf dem neuesten Stand sein. Dies gilt nicht nur für die Haupt-, sondern für alle an der Studie beteiligten Prüfer, auch um den Anforderungen betreffend Eignung der Einrichtung gerecht zu werden, wo nach den verfügbaren personellen Ressourcen am klinischen Zentrum und deren Qualifikationen in Bezug auf die zu bewertende Studie gefragt wird.

Im Sinne der Unabhängigkeit und Transparenz, schreiben die italienischen Behörden an dieser Stelle die Verwendung ihrer Vorlage der Interessenserklärung des Hauptprüfers vor.

N Eignung der Einrichtungen

Sofern die geforderten Informationen im Dokument „Site Suitability Template“ an anderer Stelle im Dossier angegeben sind, genügt eine entsprechende Referenzangabe – die Informationen müssen nicht wiederholt werden. Ansonsten muss die ausgefüllte Vorlage vom gesetzlichen Vertreter der Studienstätte oder einem dazu Bevollmächtigten unterzeichnet werden. Jede Übertragung der Unterschriftsbefugnis muss schriftlich festgehalten und datiert

unterschrieben werden, bevor das Formular zur Eignung der Einrichtung selbst unterzeichnet wird. Die im CTIS hochgeladene Version muss elektronisch unterzeichnet sein.

P Finanzielle und sonstige Vereinbarungen

In Italien ist es gestattet die Auszahlung von Rückerstattungen und/oder Entschädigungen von externen Dienstleistern durchführen zu lassen. Diese Tätigkeit unterliegt einer schriftlichen Vereinbarung und muss in jeder Hinsicht den geltenden Vorschriften und ethischen Standards entsprechen. Diese Verträge werden zwischen den klinischen Zentren und den Dienstleistern abgeschlossen und legen Rahmenbedingungen, einschließlich der Bezahlung des Dienstleisters durch das Zentrum, als Gegenleistung für die Erbringung spezifischer Leistungen in der Verwaltung von Erstattungen und unter Verwendung einer vom Sponsor bereitzustellenden Provision fest. Ebenso ist in diesem Vertrag festzuhalten, dass der Dienstleister keine weiteren Zahlungen oder Vergütungen anderer Art vom Sponsor erhalten wird und dass er der Verantwortliche für die Verarbeitung personenbezogener Daten ist.

Entschädigungen oder die Rückerstattung von Ausgaben dürfen nicht dazu verwendet werden, Verletzungen der Rechte und Sicherheit der Teilnehmer auszugleichen oder unangemessenen Druck auszuüben.

Für diese Anforderung steht ebenfalls eine italienische Vorlage, welche zu verwenden ist bereit.

Q Nachweis der Zahlung von Gebühren

Was die Gebühren betrifft so sind zwei Kriterien maßgeblich – die Studienphase und Anzahl geplanter klinischer Zentren [34]. Für die Bewertung von klinischen Studien der Phase I wird, unabhängig der Anzahl geplanter Forschungszentren, eine Gebühr von 20.000 € erhoben. Bei Studien der Phase II oder III mit bis zu 15 klinischen Zentren fallen 17.000 und ab 16 Zentren 19.000 € an. Bei klinischen Prüfungen der Phase IV sind es 12.500 € für Projekte mit bis zu 15 Sites oder 14.500 € falls mehr als 15 Zentren involviert sind.

Sofern Italien der berichterstattende Mitgliedstaat ist, ist mit einem Aufschlag von 4.500 € zu rechnen.

Artikel 7.1h - Übereinstimmung mit den Bestimmungen über die Gewinnung, Lagerung und zukünftige Nutzung der vom Prüfungsteilnehmer genommenen biologischen Proben

Hier ist die Einhaltung geltender Vorschriften zur Sammlung, Lagerung und Verwendung biologischer Proben mit dem entsprechenden nationalen Formular zu bestätigen.

Kroatien

Klinische Prüfungen stehen in Kroatien unter der Zuständigkeit des Gesundheitsministeriums. Dabei ist die HALMED (Nationale Agentur für Arzneimittel und medizinische Geräte) zusammen mit der Zentralen Ethikkommission SEP für die Ethikprüfung und Genehmigung von klinischen Studien verantwortlich.

Auf der Webseite des Gesundheitsministeriums [35] sind folgende nationale Anforderungen an Teil II des Antragsdossiers definiert:

Allgemein ist hervorzuheben, dass für den Fall, dass Änderungen oder Ergänzungen einzelner Dokumente des Dossiers erforderlich sein sollten, bei der Bereitstellung der korrigierten Version auch das Originaldokument mit gekennzeichneten Änderungen vorzulegen ist. Sämtliche Dokumente, welche für Prüfungsteilnehmer bestimmt sind, sei es im Sinne der Rekrutierung, Information, Einwilligung oder Unterlagen und Fragebögen anderer Art, müssen in kroatischer Sprache eingereicht werden. Die Vorlage des Vertrags zur klinischen Prüfung und sämtliche Nachweise bezüglich der Versicherung und Entschädigung können zweisprachig (Kroatisch und Englisch) eingereicht werden, wobei die kroatische Version verpflichtend ist.

Alle Formulare der Europäischen Kommission sind auf Englisch auszufüllen.

Die Kriterien betreffend der Rekrutierung, der Prüfungsteilnehmer-Information und der Einwilligung nach Aufklärung decken sich mit jenen welche die Verordnung selbst vorsieht. Es sind die entsprechenden EudraLex, Band 10-Formulare zu verwenden. Diese müssen in englischer Sprache ausgefüllt werden.

M Eignung des Prüfers

Was den Punkt „Eignung des Prüfers“ betrifft so ist hervorzuheben, dass zwar auch hier die europäischen Vorlagen für Lebenslauf und Interessenserklärung genommen werden sollen, jedoch müssen beide vom Hauptprüfer selbst unterschrieben und der CV darf nicht älter als 6 Monate sein. Weiters ist dem Antrag eine Bestätigung über eine erfolgreich absolvierte GCP-Schulung des Prüfarztes, welche nicht älter als 3 Jahre ist, beizufügen.

N Eignung der Einrichtungen

Auch hier ist die von der Europäischen Kommission erarbeitete Vorlage zu verwenden. Es wird auf zwei Details hingewiesen. Zum einen muss das Dokument vom Leiter der Einrichtung oder einer von ihm dazu bevollmächtigten Person unterschrieben sein. Hauptprüfer können als Mit- jedoch nicht als alleinige Unterzeichner auftreten. Zum anderen wird explizit hervorgehoben, dass es von entscheidender Bedeutung ist dieses Dokument vollständig und ausführlich auszufüllen.

O Nachweis von Versicherungs- oder sonstiger Deckung für Schadensersatz

Um eine Versicherungsdeckung erwartungsgemäß nachzuweisen, werden drei Dokumente vorausgesetzt: die Versicherungspolizze, eine Bestätigung der Versicherung gemäß der Versicherungspolizze und eine Übersicht der Versicherungsbedingungen.

P Finanzielle und sonstige Vereinbarungen

An dieser Stelle ist der endgültige Entwurf des Vertrags für die klinische Prüfung, einschließlich eines Finanzplans, genauso wie das ausgefüllte Formular der Europäischen Kommission „Compensation for trial participants“ und, sofern vorhanden, alle anderen Verträge, welche im Zusammenhang mit der klinischen Studie stehen, vorzulegen.

Es werden folgende Leitlinien für die Erstellung des Vertrags zur klinischen Prüfung definiert:

- Der endgültige Entwurf des Vertrags muss Bestimmungen enthalten, wonach:
 - a) die klinische Prüfung in der Republik Kroatien erst nach Erhalt der Genehmigung oder bedingten Genehmigung des Gesundheitsministeriums und der Unterzeichnung des Vertrags durch alle Vertragsparteien durchgeführt werden kann.
 - b) alle Streitigkeiten zwischen den Vertragsparteien, sofern sie nicht auf friedlichem Wege gelöst werden, ausschließlich der Zuständigkeit der Gerichte der Republik Kroatien unterliegen.
 - c) im Falle der Einreichung zweisprachiger Verträge die kroatische Version maßgeblich ist.
- Der Vertrag wird zwischen dem Sponsor bzw. seinem bevollmächtigten Vertreter und einer juristischen Person bzw. der Gesundheitseinrichtung abgeschlossen.
- Neben dem Vertragsentwurf ist die Einreichung des Finanzplans für jedes Prüfzentrum erforderlich

- Sofern nicht früher verfügbar können die von allen Vertragsparteien unterzeichneten Verträge im Rahmen des Antrags auf Genehmigung wesentlicher Änderungen der Dokumentation des Teil II eingereicht werden.
- Ein vollständig unterzeichnetes Original Exemplar des Vertrags über die klinische Prüfung muss für jedes Zentrum an das Gesundheitsministerium geschickt werden.
- Sollte es nach der Einreichung zu Änderungen im Vertrag kommen ist neben der neuen Version, auch das ursprüngliche Dokument im Track-Change-Modus einzureichen

Q Nachweis der Zahlung von Gebühren

Der Sponsor ist verpflichtet bei Antragstellung die Gebühr gemäß der auf der HALMED-Seite veröffentlichten Preisliste [36], über das Online-Portal der Agentur [37] zu bezahlen. Im Falle einer Änderung oder Überweisung eines falschen Betrags erfolgt entsprechende Korrektur.

Untenstehend ist ein Auszug der erwähnten Preisliste welcher sich auf Erstanträge bezieht. Es ist zu beachten, dass für nicht-kommerzielle Sponsoren die Antragsbearbeitung kostenlos erfolgt.

Tabelle 2: Auszug der Preisliste der Nationalen Agentur für Arzneimittel und medizinische Geräte Kroatiens (HALMED) [36]

Klinische Prüfungen mit Prüfpräparaten welche keine Marktzulassung haben	
Nationale klinische Studie – Teil I	1.990,84 €
Nationale klinische Studie – Teil II	1.061,78 €
Nationale klinische Studie – Teil I und Teil II	3.052,62 €
Multinationale klinische Studie mit Kroatien als RMS – Teil I	5.308,91 €
Multinationale klinische Studie mit Kroatien als RMS – Teil II	1.061,78 €
Multinationale klinische Studie mit Kroatien als RMS – Teil I und Teil II	6.370,69 €
Multinationale klinische Studie mit Kroatien als MSC – Teil I	1.327,23 €
Multinationale klinische Studie mit Kroatien als MSC – Teil II	1.061,78 €
Multinationale klinische Studie mit Kroatien als MSC – Teil I und Teil II	2.389,01 €
Klinische Prüfungen mit Prüfpräparaten welche keine Marktzulassung haben	
Nationale klinische Studie – Teil I	1.327,23 €
Nationale klinische Studie – Teil II	663,61 €
Nationale klinische Studie – Teil I und Teil II	1.990,84 €
Multinationale klinische Studie mit Kroatien als RMS – Teil I	4.645,30 €
Multinationale klinische Studie mit Kroatien als RMS – Teil II	663,61 €
Multinationale klinische Studie mit Kroatien als RMS – Teil I und Teil II	5.308,91 €
Multinationale klinische Studie mit Kroatien als MSC – Teil I	663,61 €
Multinationale klinische Studie mit Kroatien als MSC – Teil II	663,61 €
Multinationale klinische Studie mit Kroatien als MSC – Teil I und Teil II	1.327,23 €

Artikel 7.1h - Übereinstimmung mit den Bestimmungen über die Gewinnung, Lagerung und zukünftige Nutzung der vom Prüfungsteilnehmer genommenen biologischen Proben

Das Antragsdossier muss das Formular „Compliance with Member State applicable rules for the collection, storage and future use of human biological samples“ umfassen.

Lettland

Auf ihrer offiziellen Homepage hat die State Agency of Medicines (Zāļu valsts aģentūra, ZVA) [38] die nationalen lettischen Anforderungen an Teil II des Antragsdossiers veröffentlicht. Hier wird festgehalten, dass bis zur Verabschiedung entsprechender nationaler Regelungen, die zuständigen lettischen Behörden die Verwendung der im EudraLex, Band 10 veröffentlichten Vorlagen mit einer eindeutigen Kennzeichnung der Studie akzeptieren.

Zu den in der Verordnung 536/2014, Anhang I, Absatz L-R genannten, gelten für Teil II des Antragsdossiers folgende Anforderungen:

K Verfahren zur Rekrutierung der Prüfungsteilnehmer

Es ist eine Beschreibung aller Rekrutierungsmaßnahmen, sowie alle Materialien, welche zum Zweck der Teilnehmergewinnung verwendet werden einzureichen. Dies umfasst auch solche Unterlagen, welche für Ärzte bestimmt sind. Diese müssen, genau wie jene die sich an Patienten richten, in der Landessprache verfasst sein.

L Prüfungsteilnehmer-Information, Einwilligung nach Aufklärung und Verfahren zur Einholung der Einwilligung

Die Unterlagen der informierten Einwilligung müssen folgenden Kriterien entsprechen:

- sie müssen in Form und Inhalt der Verordnung Nr. 536/2014, der lettischen Gesetzgebung und den GCP-Leitlinien entsprechen,
- die Einwilligungserklärung muss der Patientenpopulation und den spezifischen Anforderungen des Protokolls entsprechen. Sie soll so kurz und benutzerfreundlich wie möglich sein. Wiederholungen und Redundanzen sind zu vermeiden,
- sie müssen Kontaktdaten des Prüfzentrums, des Datenschutzbeauftragten, der ZVA, der Ethikkommission und der Datenschutzinspektion beinhalten,

- Erstellungsdatum, Version und Nummer des Protokolls und auch prüfungsspezifische Merkmale wie der Code der klinischen Studie, welcher vom Sponsor vergeben wird und die CTIS Trial Nummer, sind anzugeben,
- die Wahl der Sprache muss im Einklang mit den GCP-Anforderungen stehen und unter Berücksichtigung der Sprachkenntnisse der Probanden getroffen werden.

M Eignung des Prüfers

Der Lebenslauf des Prüfarztes muss Angaben zu seiner Fachrichtung, seinem Arbeitsort und der Position beinhalten. Es sind nur die Daten des Hauptprüfers gefordert. Es sind Datum und Art der abgeschlossenen GCP-Schulung verpflichtend bekanntzugeben.

N Eignung der Einrichtungen

Das entsprechende EudraLex, Band 10-Formular muss von einer befugten Person des klinischen Zentrums oder einem entsprechenden Bevollmächtigten unterzeichnet sein.

P Finanzielle und sonstige Vereinbarungen

Alle geplanten Entschädigungen für Teilnehmer müssen offengelegt werden. Neben der ausgefüllten Vorlage „Compensation for trial participants“, ist der Entwurf des Vertrags über die klinische Prüfung mit dem Prüfarzt und/oder dem klinischen Zentrum und der Finanzplan für jeden Prüfort einzureichen.

Q Nachweis der Zahlung von Gebühren

Eine Bezahlung der Gebühr ist zum Zeitpunkt der Antragsstellung nicht notwendig. Nach erbrachter Leistung stellt die Arzneimittelagentur eine Rechnung aus.

Laut der Preisliste, welche die ZVA veröffentlicht hat [39], stehen ihr 2.100 € für die Prüfung von Genehmigungsanträgen für klinische Studien zu. Hinzu kommen 1.210 € welche die Ethikkommission erhebt, so dass nach Antragseinbringung mit einer Rechnung von 3.310 € zu rechnen ist.

R Nachweis dafür, dass die Daten in Einklang mit den Datenschutzvorschriften der Union verarbeitet werden

Die Verarbeitung personenbezogener Daten muss mit der Datenschutzgrundverordnung (EU) 2016/679 übereinstimmen. Um sich dieser zu verpflichten ist das entsprechende EudraLex, Band 10-Formular zu verwenden.

Artikel 7.1h - Übereinstimmung mit den Bestimmungen über die Gewinnung, Lagerung und zukünftige Nutzung der vom Prüfungsteilnehmer genommenen biologischen Proben

Auch hier wird die Verwendung des Formulars der Europäischen Kommission empfohlen.

Liechtenstein

Leider hat Liechtenstein im „Clinical Trials Regulation (EU) No 536/2014, Questions & Answers, Version 6.6, September 2023“ [8] keine Angaben zu nationalen Anforderungen an Teil II gemacht. Auf schriftliche Anfrage beim Amt für Gesundheit wurde lediglich auf das EWR-Arzneimittelgesetz und die EWR-Arzneimittelverordnung verwiesen.

Litauen

In Litauen ist die State Medicines Control Agency (Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba, kurz VVKT) für die Überwachung und Regulierung von klinischen Prüfungen verantwortlich. Wenn es um Teil II des Antragsdossiers geht, teilt sie sich diese Aufgabe mit der nationalen Bioethikkommission. Neben den in der Verordnung selbst festgelegten Anforderungen erwartet die Bioethikkommission folgende Unterlagen in litauischer Sprache [40]:

K Verfahren zur Rekrutierung der Prüfungsteilnehmer

Für die Beschreibung von Verfahren zur Einbeziehung der Teilnehmer und zur Einholung der Zustimmung nach Aufklärung sind die von der Ethikkommission erarbeiteten nationalen Vorlagen zu verwenden.

L Prüfungsteilnehmer-Information, Einwilligung nach Aufklärung und Verfahren zur Einholung der Einwilligung

Wie im europäischen Formular, deckt auch hier das nationale Formular bzgl. Rekrutierungsmaßnahmen auch einen Teil der Teilnehmerinformation und der Einwilligungserklärungen ab. Zusätzlich hat die Ethikkommission ein Schreiben mit

Empfehlungen betreffend der Einwilligung informierter Personen zur Teilnahme an klinischen Prüfungen veröffentlicht, welches befolgt werden sollte.

M Eignung des Prüfers

Um diese Anforderung zu erfüllen ist es notwendig eine Liste der in Litauen geplanten klinischen Zentren zu erstellen, welche auch die Namen und Positionen der Hauptprüfer, so wie die Anzahl der zu erwartenden Probanden beinhaltet. Weiters ist eine Beschreibung der Qualifikationen der Prüfer erforderlich einschließlich einer Stellungnahme, dass diese den Anforderungen der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 und den Rechtsakten der Republik Litauen entsprechen. Zu diesem Zweck steht von der Ethikkommission eine Vorlage zur Verfügung. Gleiches gilt für den Lebenslauf des Hauptprüfers und seine Interessenerklärung – auch hier ist es erforderlich die von der nationalen Ethikkommission genehmigten Formulare zu verwenden.

N Eignung der Einrichtungen

Die Eignung des Prüfzentrums ist durch dessen Leiter oder seinen Bevollmächtigten zu bestätigen. Dazu hat die Bioethikkommission Litauens ein Formular zur Verfügung gestellt welches zu verwenden ist.

P Finanzielle und sonstige Vereinbarungen

Neben einer Beschreibung der Prüfungsfinanzierung, welche auch Informationen zur Abgeltung der Prüfer und der klinischen Zentren, sowie sämtlicher Vereinbarungen zwischen dem Sponsor und dem Forschungszentrum beinhalten soll und als formloses Dokument verfasst werden kann, ist für Kostenerstattungen, welche den Teilnehmern zugutekommen das nationale Formular ausgefüllt einzureichen.

Q Nachweis der Zahlung von Gebühren

Für den Fall, dass Litauen der berichterstattende Mitgliedstaat ist und sonst keine weiteren Staaten an der Prüfung des Antrags beteiligt sind, fällt eine Gebühr von 2.025 € für die Bewertung der in Artikel 6 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 definierten Kriterien (Teil I) bzw. 2.340 € sofern auch Aspekte des Artikel 7 (Teil II) zu prüfen sind. Auch für Fälle in welchen Litauen als betroffener Mitgliedstaat am Bewertungsprozess beteiligt ist werden Gebühren in dieser Höhe erhoben.

Wenn neben Litauen als berichterstattendem Staat auch weitere Staaten an der Antragsprüfung beteiligt sind, beträgt die Gebühr 2.625 € für die Bewertung der Teil I - Dokumentation, bzw. 2.940 € sollten auch die Unterlagen für Teil II mitbewertet werden.

Sollen hingegen nur die unter Artikel 7 der CTR definierten Aspekte bewertet werden, so fallen 1.585 € an, unabhängig davon, ob Litauen der berichterstattende, betroffene oder zusätzliche betroffene Mitgliedstaat ist [40].

Artikel 7.1h - Übereinstimmung mit den Bestimmungen über die Gewinnung, Lagerung und zukünftige Nutzung der vom Prüfungsteilnehmer genommenen biologischen Proben

Als nationale Anforderung sieht Litauen auch die Bereitstellung der Informationen über die Einhaltung der geltenden Vorschriften in Hinblick auf biologische Proben vor. Für diesen Zweck ist ebenfalls die nationale Dokumentenvorlage zu verwenden.

Luxemburg

Leider sind in der im „The rules governing medicinal products in the European Union, Volume 10 – Guidance documents applying to clinical trials, Clinical Trials Regulation (EU) No 536/2014, Questions & Answers, Version 6.6, September 2023“ [8] bekanntgegebenen Quelle für Informationen über nationale Anforderungen Luxemburgs an Teil II des Antragsdossiers (www.CNER.lu), diese nicht zu finden.

Auf schriftliche Anfrage wurde bestätigt, dass sich Luxemburg an die in der Verordnung definierten Kriterien hält und keine gesonderten Anforderungen stellt. Das Nationale Ethikkomitee für Forschung (CNER) hat jedoch mehrere Leitfäden zur Erstellung der Prüfungsteilnehmerinformationen veröffentlicht [41] an welche sich Sponsoren halten sollten.

Die Gebühr für die Genehmigung einer klinischen Studie kann auf dem Portal des Gesundheitsministeriums eingesehen werden [42] und beträgt für kommerzielle Projekte 1.000 und für nicht-kommerzielle Studien 500 €.

Malta

Leider hat Malta im Rahmen der Regulation (EU) No 536/2014 Questions & Answers September 2023 [8], weder einen direkten Ansprechpartner für Fragen betreffend Teil II des Antragsdossiers noch eine alternative Informationsquelle angegeben. Auf der Website der MMA (Malta Medicines Authority), der nationalen Behörde, wurde jedoch im Februar 2024 ein Leitfaden für klinische Prüfungen, die im Rahmen der CTR in Malta durchgeführt werden [43] veröffentlicht. Aus diesem geht hervor, dass es bis auf spezifische Gebühren und die Sprache, keine weiteren nationalen Anforderungen an Teil II des Antragsdossiers für dieses Land gibt. Es gelten die in EudraLex, Band 10 [7] definierten Kriterien.

Mit Ausnahme der Unterlagen, welche sich an die Teilnehmer richten, kann die restliche Dokumentation des Teil II wahlweise in Englisch und/oder Maltesisch eingereicht werden. Die Teilnehmerinformation und die Einwilligungserklärung müssen hingegen in beiden Sprachen eingereicht werden.

Zusammen mit dem Antrag auf Genehmigung ist auch der Nachweis über die bezahlte Gebühr einzureichen. Wie in anderen Ländern setzt sich diese aus zwei Teilen zusammen – ein Teil steht der MMA zu, den anderen erhebt die Gesundheitsethikkommission (Health Ethic Committee). Dabei stehen der Ethikkommission 1.000 € bzw. 250 € für nicht-kommerzielle klinische Prüfungen zu [44], während die MMA für klinische Studien der Phase I, II oder III 1.164,69 € bei bereits bekannten Produkten bzw. 1.747,03 € bei unbekannten Produkten einbehält. Für nicht-kommerzielle Sponsoren sinkt diese Gebühr auf 349,41 € bzw. 698,81 €. Die Bewertung des Dossiers für eine klinische Studie der Phase IV kommt hingegen auf 1.397,62 € bzw. 232,94 € für nicht-kommerzielle Forschung [45]. Da die Verordnung eine einmalige Überweisung vorsieht, ergeben sich hier folgende Gebühren für die Genehmigung von klinischen Prüfungen bei Erstanträgen:

Tabelle 3: Übersicht der in Malta anfallenden Gebühren für die Prüfung von Erstanträgen auf Genehmigung klinischer Studien

	Kommerziell	Nicht-kommerziell
Phase I, II oder III mit bekanntem Produkt	2.164,69 €	599,41 €
Phase I, II oder III mit unbekanntem Produkt	2.747,03 €	948,81 €
Phase IV	2.397,62 €	482,94 €

Niederlande

Für die Niederlande hat die CCMO – Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek oder auf Deutsch Zentrale Kommission für Humanforschung, sehr leicht verständliche und übersichtliche Informationen bzgl. den nationalen Anforderungen an Teil II des Antragsdossiers gemäß der Verordnung für klinische Prüfungen (EU) Nr. 536/2014, veröffentlicht [46]. Der über CTR (EU) No. 536/2014 Q&A [8] geteilte Link führt direkt zu den gewünschten Daten, in englischer Sprache.

Als spezifische Anforderungen an Teil II des Antragsdossiers für die Niederlande ist folgendes definiert:

K Verfahren zur Rekrutierung der Prüfungsteilnehmer

Es ist die niederländische Vorlage „Template recruitment procedure and first act of recruitment“ zu verwenden. Sollte die Teilnehmerrekrutierung auch durch Werbemaßnahmen erfolgen, sind Kopien sämtlicher gedruckter, auditiver, visueller und sonstiger Werbematerialien dem Antrag beizufügen.

L Prüfungsteilnehmer-Information, Einwilligung nach Aufklärung und Verfahren zur Einholung der Einwilligung

Alle Informationen, die potenziellen Probanden vor ihrer Entscheidung bezüglich einer Teilnahme an der klinischen Prüfung gegeben werden, sind zusammen mit entsprechenden Formularvorlagen vorzulegen. Für die Niederlande stehen mehrere unterschiedliche Vorlagen für das Teilnehmerinformationsblatt zur Verfügung. Sie unterscheiden sich in ihrer Komplexität in Abhängigkeit vom Alter der Zielgruppe (16 Jahre und älter, 12-16 Jahre und jünger als 12). Während die Anwendung der Vorlage für Teilnehmer die 16 und älter sind verpflichtend ist, ist die der restlichen Formulare dringend empfohlen, da die Überprüfung der Ethikkommission auf den nationalen Vorlagen basiert. Die hier zutreffenden Formulare müssen auf Niederländisch sein. Die verfügbaren Vorlagen in englischer Sprache dienen reinen Informationszwecken.

M Eignung des Prüfers

Sowohl für den Lebenslauf des Hauptprüfers als auch für seine Interessenserklärung bestehen spezifische, niederländische Vorlagen. Insbesondere die Verwendung des Formulars zur Interessenserklärung ist verpflichtend zu verwenden.

N Eignung der Einrichtungen

Bei diesem Kriterium greift die CCMO-Richtlinie zur Überprüfung der Eignung von Forschungseinrichtungen (CCMO-richtlijn Toetsing Geschiktheid Onderzoeksinstelling [47]). Daraus resultierend ist eine unterzeichnete Erklärung zur Eignung der Prüfstelle (Verklaring Geschiktheid Onderzoeksinstelling, VGO) verpflichtend vorzulegen.

Das VGO und das Verfahren zur lokalen Durchführbarkeit wurden in einer Zusammenarbeit des CCMO und der Niederländischen Stiftung für klinische Forschung (DCRF) entwickelt. Die Stiftung hat eine detaillierte Anleitung zur Erlangung einer VGO erarbeitet [48]. Das Antragsdossier muss für jede Prüfstelle eine unterzeichnete VGO beinhalten. Damit bestätigen die Vorstände, dass ihre klinischen Zentren geeignet sind die geplante Studie durchzuführen.

Eine Vorlage der Erklärung zur Eignung der Prüfstelle ist sowohl in der englischen als auch der niederländischen Sprache erhältlich. Jede Einrichtung hat die Freiheit zu entscheiden welche der beiden Sprachen sie bevorzugt.

Mit einer unterzeichneten VGO soll auch eine Vereinbarung zur klinischen Prüfung (Clinical Trial Agreement – CTA) übermittelt werden. Entsprechende Vorlagen sind sowohl für von der Industrie als auch von Forschungsinstituten finanzierte Prüfungen, verfügbar. Es ist nicht verpflichtend den CTA im CTIS hochzuladen.

O Nachweis von Versicherungs- oder sonstiger Deckung für Schadensersatz

In der Regel sind zwei Arten von Versicherungen nachzuweisen – die WMO- und die Haftpflichtversicherung. Während die Haftpflichtversicherung unumgänglich ist, kann eine Ausnahme für die WMO-Versicherung, unter bestimmten Umständen gewährt werden. In diesem Fall muss ein entsprechender Antrag im Dossier enthalten sein. Allgemein muss die Versicherung den Vorschriften des Verpflichtenden Versicherungsdekrets für medizinische Forschung an Menschen vom 1. Juli 2015 entsprechen [49].

Für die Haftpflichtversicherung bestehen keine spezifischen Vorgaben, außer dass die Polizze die gesamte Prüfung abdecken muss. Sie kann auch durch Alternativen wie zB. durch Bankgarantien, gesperrte Drittkonten oder andere Formen finanzieller Absicherung, ersetzt werden.

P Finanzielle und sonstige Vereinbarungen

Um diese nationale Anforderung zu erfüllen ist es verpflichtend das niederländische Formular zu verwenden.

Q Nachweis der Zahlung von Gebühren

Zum Zeitpunkt der Antragstellung ist ein Nachweis der Zahlung von Gebühren nicht notwendig. Stattdessen sind Informationen zum Rechnungsempfänger bekanntzugeben.

Was die Gebühren selbst betrifft so wird in den Niederlanden zwischen kommerzieller und nicht-kommerzieller Forschung unterschieden [50]. Für nationale wie internationale, kommerzielle klinische Studien, bei welchen dieses Land der berichterstattende Mitgliedsstaat ist, fallen 7.320 € für die Prüfung des Teil I an. Für nicht-kommerzielle Prüfungen liegt die Gebühr bei 2.440 €. Die Bewertung des IMPDs ist hierbei nicht inbegriffen und schlägt bei Bedarf mit zusätzlichen 2.440 € für kommerzielle bzw. 810 € für nicht kommerzielle Forschung zu buche.

4.880 € werden in Rechnung gestellt, falls die Niederlande als beteiligter Mitgliedsstaat die Unterlagen einer multinationalen, kommerziellen klinischen Studie prüft. Die gleiche Leistung kostet für nicht-kommerzielle Forschung hingegen 1.630 €. Was Teil II des Antrags betrifft, so liegt der Preis für kommerzielle Projekte bei 2.440 € und bei 810 € für nicht-kommerzielle.

R Nachweis dafür, dass die Daten in Einklang mit den Datenschutzvorschriften der Union verarbeitet werden

Im Sinne der Einhaltung der europäischen Datenschutzvorschriften ist es notwendig das entsprechende niederländische Formular ausgefüllt einzureichen.

Artikel 7.1h - Übereinstimmung mit den Bestimmungen über die Gewinnung, Lagerung und zukünftige Nutzung der vom Prüfungsteilnehmer genommenen biologischen Proben

Auch in diesem Punkt ist es vorgesehen die niederländische Vorlage zu verwenden.

Norwegen

REK KULMU (Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk klinisk utprøving av legemidler og medisinsk utstyr) ist die Abkürzung für den Regionalen Ethikausschuss in der medizinischen und Gesundheitsforschung, sowie klinischen Prüfungen von Arzneimitteln und Medizinprodukten. Er wurde im Herbst 2020 ins Leben gerufen um, unter anderem, die Einhaltung der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 über klinische Studien in Norwegen zu sichern. In enger Zusammenarbeit mit der norwegischen Arzneimittelagentur (SLV) bewertet das REK KULMU sämtliche Anträge gemäß der CTR und den damit verbundenen Vorschriften.

Übergeordnet ist festzuhalten, dass mit Ausnahme von Informationsmaterialien und Einwilligungserklärungen, alle im Rahmen des Teil II eingereichten Dokumente in englischer Sprache zu verfassen sind, sowie dass die Anforderungen, welche in der Verordnung selbst definiert sind, zu befolgen sind. Darüber hinaus hat Norwegen folgende Kriterien und Empfehlungen veröffentlicht [51]:

Allgemein wird empfohlen, ist allerdings nicht verpflichtend, die europäischen Dokumentenvorlagen zu verwenden. Sollte sich der Sponsor dagegen entscheiden, liegt es in seiner Verantwortung sicherzustellen, dass alle Anforderungen der CTR eingehalten werden.

K Verfahren zur Rekrutierung der Prüfungsteilnehmer

Um das Rekrutierungsverfahren und Einholung der Einwilligung zufriedenstellend abzudecken, wird empfohlen das entsprechende Formular der Europäischen Kommission zu verwenden. Alle Materialien, welche zu diesen Zwecken verwendet werden müssen in der norwegischen oder einer anderen Sprache, welche die potenziellen Probanden gut verstehen, verfasst sein.

Es ist klar zu definieren, von wem die Teilnehmer über die klinische Prüfung informiert werden und wer ihre Einwilligung zur Teilnahme einholt. Dabei ist es wichtig zu beachten, dass potenzielle Teilnehmer in keiner Abhängigkeitsbeziehung zu den Personen stehen, welche für die Zustimmungseinholung verantwortlich sind.

Sofern Probanden auch über einen Zugriff auf die Patientenakten identifiziert werden können und sollen, so besteht die Möglichkeit einer Befreiung von der Schweigepflicht durch das REK KULM.

L Prüfungsteilnehmer-Information, Einwilligung nach Aufklärung und Verfahren zur Einholung der Einwilligung

Auch hier sollten alle unter diesen Punkt anfallenden Dokumente in der norwegischen, oder einer anderen Sprache, welche der Teilnehmer gut versteht, verfasst werden. Was die Teilnehmerinformation betrifft, so wird die Anwendung der REK-Vorlagen empfohlen.

Im Allgemeinen ist darauf zu achten, dass Inhalt des Informationsmaterials an die Zielgruppe und die Umstände angepasst ist. Diesbezüglich hat Norwegen einige Grundsätze definiert, welchen bei Erstellung der Informationsschreiben eingehalten werden sollten. So erfordert die Einholung der Einwilligung zur Teilnahme durch Angehörigen bzw. gesetzliche Vertreter, ein angepasstes Informationsschreiben.

In der Teilnehmerinformation muss das Datum definiert werden, an welchem die klinische Prüfung endet, an welchem alle forschungsbezogenen Aktivitäten abgeschlossen sein werden und das Datum an dem Daten gelöscht werden.

Die Teilnehmerinformation muss Auskunft darüber geben welche Art von biologischem Material gesammelt wird, wie dieses analysiert wird und wo und wie lange es gelagert wird, als auch ob das Material nach Abschluss der Prüfung zerstört wird.

Sollte es Interessenskonflikte bei Mitgliedern des Forschungsteams geben, so ist dies auch festzuhalten.

Falls die klinische Prüfung die Aufnahme von biologischen Proben in die norwegische Biobank umfasst, so ist die vom REK genehmigte Informationsbriefvorlage verpflichtend zu verwenden.

M Eignung des Prüfers

Für jedes norwegische klinische Zentrum ist für den jeweiligen Hauptprüfer ein Lebenslauf und die Interessenserklärung einzureichen. Für beide Dokumente wird empfohlen die Vorlagen der Europäischen Kommission zu verwenden. Der Lebenslauf muss Auskunft über die Vorerfahrungen des Prüfers auf dem Feld der klinischen Forschung, der Patientenpflege und sämtlichen GCP-Schulungen geben.

An dieser Stelle ist es ebenfalls erforderlich einen Überblick der Gesamtplanung des Projektes einzureichen. Diese Anforderung gilt als erfüllt, wenn Abschnitt 1 des europäischen Dokumentes zum Nachweis der Einrichtungseignung vollständig ausgefüllt ist. Ansonsten kann eine Aufstellung der geplanten Teilnehmeranzahl pro Prüfstelle eingereicht werden.

N Eignung der Einrichtungen

Wie erwartet wird auch hier zum Griff zur EudraLex, Band 10-Vorlage geraten. Zu beachten ist, dass das Dokument „Site Suitability Template“ vom Abteilungsleiter, Klinikleiter oder einer ihnen gleichgestellten Person der Einrichtung, die nicht der Hauptprüfer ist, ausgestellt werden muss.

O Nachweis von Versicherungs- oder sonstiger Deckung für Schadensersatz

Ein gültiger, von der norwegischen Arzneimittelhaftungsvereinigung (Legemiddelansvarsforeningen - LAF) ausgestellter Versicherungsnachweis ist verpflichtend vorzulegen [52]. Sollte der Sponsor darüber hinaus zusätzliche Versicherungen abgeschlossen haben, ist dies bekanntzugeben.

P Finanzielle und sonstige Vereinbarungen

Eine kurze Beschreibung der Projektfinanzierung wird hier erwartet. Diese muss auch Informationen über eventuelle Vergütungen und Kostenerstattungen an die Studienteilnehmer beinhalten. Auch hier wird empfohlen die Vorlage der Europäischen Kommission zu verwenden. Sollte es weitere finanzielle Vereinbarungen zwischen dem Sponsor und der Prüfstelle geben, sind diese ebenfalls offen zu legen.

Q Nachweis der Zahlung von Gebühren

Nach Eingang des Antrags wird eine entsprechende Rechnung ausgestellt und verschickt. Für Norwegen ist es daher an dieser Stelle notwendig den Rechnungsempfänger und die damit verbundenen Daten bekanntzugeben.

Während von nicht-kommerziellen Sponsoren keine Gebühr erhoben wird, beträgt sie für kommerzielle Studien bei welchen Norwegen der berichterstattende Mitgliedstaat ist umgerechnet ca. 6.423 €, bzw. 2.753 € falls dieses Land ein betroffener Mitgliedstaat ist [53].

R Nachweis dafür, dass die Daten in Einklang mit den Datenschutzvorschriften der Union verarbeitet werden

Mit einer Erklärung muss sich der Sponsor zur Einhaltung der Datenschutzgrundverordnung 2016/679 verpflichten. Diese kann auch durch Vertreter des Sponsors bestätigt werden. Wichtig ist, dass klar definiert wird wer die Erklärung abgibt und in wessen Namen dies geschieht.

Artikel 7.1h - Übereinstimmung mit den Bestimmungen über die Gewinnung, Lagerung und zukünftige Nutzung der vom Prüfungsteilnehmer genommenen biologischen Proben

Es wird empfohlen, die Vorlage der Europäischen Kommission "Compliance with Member State applicable rules for the collection, storage and future use of human biological samples" zu verwenden. Dabei muss klar definiert werden welche Art von biologischem Material gesammelt wird, wie es analysiert wird, sowie wo und wie lange es gelagert wird. Laut nationalem Gesetz müssen Proben, welche länger als 2 Monate nach Entnahme gelagert werden, in studienspezifischen Biobanken aufgenommen werden. Falls dies zutrifft, sollte der Name und Standort der Biobank als auch der dafür Verantwortliche genannt werden. Sollte die klinische Prüfung vorsehen das Proben ins Ausland geschickt und/oder in ausländischen Biobanken gelagert werden, so muss angegeben werden welches Land dies betrifft, wie lange die Proben dort verweilen werden und wann und wie sie zerstört oder retourniert werden.

Falls während der klinischen Prüfung biologische Proben für auch andere Zwecke, außer denen der betreffenden Studie, oder zukünftige Projekte gesammelt werden, so ist die norwegische Vorlage des entsprechenden Informationsschreiben verpflichtend zu verwenden. Gleiches gilt für den Transfer der Proben an ausländische Biobanken und ihre Verwendung an Forschungen abseits der betreffenden Studie – es muss im Dokument „Compliance with Member State applicable rules for the collection, storage and future use of human biological samples" angegeben werden und es muss dafür eine eigenständige Einwilligungserklärung verfasst sein.

An dieser Stelle sei noch erwähnt, dass der Verwendung von Materialien, welche in der norwegischen Biobank gelagert sind, die Genehmigung der REK vorausgesetzt wird.

Österreich

In Österreich ist das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) für die Überwachung und Genehmigung klinischer Studien zuständig. Dieser Aufgabe kommt es in der Zusammenarbeit mit den Ethikkommissionen nach.

Die nationalen Anforderungen an Teil II des Antragsdossiers hat das BASG auf der offiziellen Webseite [54] veröffentlicht. Dort ist folgendes definiert:

K Verfahren zur Rekrutierung der Prüfungsteilnehmer

Allgemein ist sämtliches Material, welches für die Prüfungsteilnehmer bestimmt ist, in der deutschen Sprache vorzulegen. Dies bezieht sich in erster Linie auf Unterlagen, welche zum Zweck der Prüfungsteilnehmereinbeziehung, der Teilnehmeraufklärung und der Einwilligung nach Aufklärung verwendet werden. Sollte es weitere für die Studienteilnehmer bestimmte Dokumente geben, welche in der Verordnung nicht definiert sind und daher keine Vorlage erfordern, so müssen auch diese vorhanden sein. Dies kann im Zuge einer Inspektion überprüft werden. Prüfungsteilnehmern, die die deutsche Sprache nicht beherrschen, müssen entsprechende beglaubigte Übersetzungen in die Sprache, die sie verstehen, zur Verfügung gestellt werden.

L Prüfungsteilnehmer-Information, Einwilligung nach Aufklärung und Verfahren zur Einholung der Einwilligung

An dieser Stelle wird die Verwendung des entsprechenden „österreichischen“ Formulars zur „Einwilligung nach Aufklärung“ empfohlen. Sollte der Sponsor aus irgendeinem Grund dem nicht nachkommen, so ist es verpflichtend sich inhaltlich an die nationale Vorlage zu halten. Zusätzlich ist auch das Formular der Europäischen Kommission „Verfahren für die Aufklärung nach Einwilligung und Rekrutierung“ („Informed consent and patient recruitment procedure template“) einzureichen.

Wie im vorigen Absatz erwähnt, ist sämtliches unter diesen Punkt fallendes Material in der deutschen bzw. der Sprache, welche die Studienteilnehmer beherrschen, vorzulegen.

M Eignung des Prüfers

Um die Eignung des Prüfers entsprechend nachzuweisen sind die im EudraLex, Band 10, veröffentlichten Lebenslauf- und Interessenserklärungsvorlage zu verwenden. Das Formular muss nicht unterschrieben, aber datiert und aktuell (nicht älter als 1 Jahr) sein. Weiters sehen nationale Gesetze spezifische Kriterien für den Hauptprüfer vor – gemäß § 43 Arzneimittelgesetz (AMG) idgF kann die Funktion nur von einem approbierten Arzt oder Zahnarzt, der zur selbstständigen Berufsausübung in Österreich berechtigt ist, ausgeführt werden. Er muss ebenfalls über nachweisbare Kenntnisse und Erfahrungen auf dem Gebiet der betreffenden klinischen Studie und des Indikationsgebiets, sowie über Kenntnisse auf den einschlägigen Gebieten der nichtklinischen Medizin, insbesondere der Biometrie, besitzen. Für den Fall, dass der Prüfer die genannten Kenntnisse und Erfahrungen nicht zur Gänze mitbringt, besteht die Möglichkeit einschlägige Fachkräfte ergänzend beizuziehen.

Verpflichtend einzureichen ist ebenfalls der Nachweis einer abgeschlossenen ICH-GCP-Ausbildung, welche nicht länger als 3 Jahre zurückliegen darf.

Aus praktischen Gründen ist beim initialen Antrag, neben dem Hauptprüfer auch ein qualifizierter Stellvertreter zu definieren. So kann man einem Antrag auf wesentliche Änderung vorbeugen, welcher ohne einen ernannten Stellvertreter, bei Ausfall des Hauptprüfers, unumgänglich wäre. Genau wie für den Hauptprüfer ist für seinen Stellvertreter ein Lebenslauf einzureichen.

N Eignung der Einrichtungen

Das BASG hat für österreichische klinische Zentren eine Vorlage erstellt, mit welcher alle relevanten Kriterien betreffend der Eignung der Einrichtung abgedeckt sind. Dieses Formular ist verpflichtend zu verwenden, wobei zu berücksichtigen ist, dass es vom ärztlichen Leiter unterschrieben werden muss.

O Nachweis von Versicherungs- oder sonstiger Deckung für Schadensersatz

Neben den in der Verordnung definierten Anforderungen ist hier festzuhalten, dass die Versicherungsunterlagen, welche für die Prüfungsteilnehmer bestimmt sind in der deutschen Sprache verfasst sein müssen. Ebenso muss den Probanden eine nationale Kontaktstelle für Fragen zur Versicherung bekanntgegeben werden.

P Finanzielle und sonstige Vereinbarungen

Es ist die Vorlage der Europäischen Kommission „Vergütung und Entschädigung für Prüfungsteilnehmer“ („Compensation for trial participants“) zu verwenden.

Q Nachweis der Zahlung von Gebühren

Für den Antrag auf Genehmigung ist kein Zahlungsnachweis erforderlich. Stattdessen ist eine österreichische Kontaktstelle an welche nicht nur die Rechnung, sondern auch nationale Bescheide verschickt werden können, bekanntzugeben.

Parallel zur Prüfung des Antrags, oder spätestens nach dessen Abschluss, stellt das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen eine Rechnung aus. Dies geschieht im Einklang mit dem zum Zeitpunkt der Einreichung gültigen Gebührentarif, welchem ein risikobasierter Ansatz zugrunde liegt [55]. In diesem Sinne sind unterschiedliche Preise für drei unterschiedliche Kategorien an Prüfpräparaten A, B und C vorgesehen. Die Zuordnung erfolgt

abhängig davon ob, das Präparat im EWR zugelassen ist, ob die Anwendung in der klinischen Prüfung der jeweiligen Zulassung entspricht, sowie ob eine zusätzliche Belastung für die Sicherheit der Probanden im Vergleich zur klinischen Praxis besteht, die durch studienbedingte Maßnahmen verursacht wird.

Bei nationalen Studien für dessen Genehmigung Österreich die Rolle des berichterstattenden Mitgliedstaates übernimmt fallen für Kategorie A 2.881 €, für Kategorie B 4.923 € und für Kategorie C 10.808 € an. Hat Österreich die gleiche Rolle im Falle der Genehmigung einer internationalen Studie so steigt die Gebühr für Kategorie A auf 3.014 €, Kategorie B auf 5.825 € und für Kategorie C auf 12.850 €.

Für den Fall, dass Österreich als beteiligter Mitgliedsstaat in die Genehmigung einer internationalen klinischen Prüfung involviert ist, stellt das BASG für Kategorie A 2.881 €, Kategorie B 4.143 € und Kategorie C 5.363 € in Rechnung.

R Nachweis dafür, dass die Daten in Einklang mit den Datenschutzvorschriften der Union verarbeitet werden

Was die Anforderungen an den Datenschutz betrifft, so ist die Vorlage der Europäischen Kommission zu verwenden, in welche allerdings ein Vermerk über die verpflichtende Einhaltung geltender nationaler Datenschutzregelungen, hinzugefügt sein muss. In diesem Sinne ist der Datenschutzpassus, der in Übereinstimmung mit dem Forum der österreichischen Ethikkommissionen und Datenschutzexperten erstellt wurde, verpflichtend aufzunehmen.

Artikel 7.1h - Übereinstimmung mit den Bestimmungen über die Gewinnung Lagerung und zukünftige Nutzung der vom Prüfungsteilnehmer genommenen biologischen Proben

Die Einreichung des Dokumentes über die Verwendung biologischer Proben, welches im EudraLex, Band 10, enthalten ist, ist obligatorisch.

Polen

Leider hat Polen für das von der Europäischen Kommission veröffentlichte Dokument „The rules governing medicinal products in the European Union, Volume 10 – Guidance documents applying to clinical trials, Clinical Trials Regulation (EU) No 536/2014, Questions & Answers, Version 6.6, September 2023“ [8] als Quelle der Informationen bzgl. der nationalen

Umsetzung der CTR, lediglich einen Link zu allgemeinen Informationen über die Verordnung und das CTIS veröffentlicht. Mehrere Anfragen bei der polnischen Behörde zur Arzneimittelregistrierung (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, kurz URPL), zu den nationalen Anforderungen an Teil II des Antragsdossiers bei Erstanträgen sind unbeantwortet. Zeitgleich blieb auch eine umfassende Onlinerecherche erfolglos, so dass an dieser Stelle keine Angaben zu den nationalen Anforderungen dieses Landes gemacht werden können.

Portugal

Infarmed steht für „Instituto Nacional de Farmácia e do Medicamento“. Es ist die nationale Arzneimittelbehörde Portugals, welche die entscheidende Rolle bei der Gewährleistung der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit von Arzneimitteln spielt. Wie in vielen anderen Ländern, gehören auch in Portugal die Verpflichtungen in Bezug auf Prüfung von Teil II des Antragsdossiers bei Erstanträgen, der Ethikkommission für klinische Forschung CEIC – „Comissão de Ética para a Investigação Clínica“.

Die CEIC hat eine Checkliste für Teil II des Dossiers veröffentlicht, welche die Anforderungen dieses Staates widerspiegelt [56]. Daraus lässt sich ableiten, dass die Verwendung sämtlicher EudraLex, Band 10-Formulare empfohlen ist.

L Prüfungsteilnehmer-Information, Einwilligung nach Aufklärung und Verfahren zur Einholung der Einwilligung

Neben der Vorlage, welche von der Europäischen Kommission zum Thema Rekrutierung und Einwilligung nach Aufklärung erstellt wurde, ist es erforderlich eine Liste aller Einwilligungs- und Zustimmungsfomulare, als auch aller für die Teilnehmer bestimmten Materialien, so wie die Unterlagen selbst einzureichen.

M Eignung des Prüfers

Auch hier wird empfohlen beide unter diesen Punkt fallenden Formulare – Lebenslauf des Prüfers und Interessenserklärung, aus dem EudraLex, Band 10 zu verwenden. Weiters soll für jedes klinische Zentrum auch eine Schätzung der Teilnehmeranzahl abgegeben werden.

N Eignung der Einrichtungen

Für jede Prüfstelle ist das Standardformular „Site Suitability Template“ auszufüllen. Dies muss zusammen mit einer detaillierten Beschreibung des klinischen Zentrums eingereicht werden. Die Beschreibung ist für jeden Standort separat zu verfassen und muss Angaben zur betreffenden Infrastruktur, Ausstattung, personellen Ressourcen und falls zutreffend, der Zusammenarbeit mit externen Einrichtungen, beinhalten.

O Nachweis von Versicherungs- oder sonstiger Deckung für Schadensersatz

In diesem Abschnitt ist ein formloses, datiertes und vom Versicherungsunternehmen bestätigtes Dokument, welches folgende Informationen beinhaltet, einzureichen:

- ID der klinischen Prüfung
- Versicherungsträger
- Versicherungsnehmer
- Polizzennummer
- Art der Versicherung
- Deckungsumfang

Die Versicherung muss außerdem eine Mindestlaufzeit von 12 Monaten nach Beendigung der Studie berücksichtigen.

P Finanzielle und sonstige Vereinbarungen

Es wird empfohlen die Vorlage „Payment Compensation Template“ der Europäischen Kommission zu verwenden. Zusätzlich ist für jedes klinische Zentrum eine Liste aller bestehenden Verträge zu erstellen sowie Angaben über sämtliche Vertragspartner und über die Vergütung der Prüfungsteammitglieder zu machen. Sofern eine kostenfreie Abgabe des Prüfpräparates nach Beendigung der Prüfung und bis zur Entscheidung über die Aufnahme ins nationale Gesundheitssystem, geplant ist, ist auch dies anzugeben.

Q Nachweis der Zahlung von Gebühren

Dem Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung ist in Portugal der Nachweis über die beglichene entsprechende Gebühr hinzuzufügen. Auf schriftliche Anfrage beim Infarmed bzg. der Höhe dieser Gebühr, wurde auf das Amtsblatt der Republik Portugal, Verordnung Nr. 63/2015, vom 5. März verwiesen. Hier ist für klinische Studien der Phasen I, II oder III eine Gebühr von 1.000 € und der Phase IV von 600 € definiert [57].

R Nachweis dafür, dass die Daten in Einklang mit den Datenschutzvorschriften der Union verarbeitet werden

Der Sponsor muss sich verpflichten die Daten im Einklang mit der Datenschutzgrundverordnung zu verwenden. Es wird empfohlen dies mit der entsprechenden EudraLex, Band 10-Vorlage zu bestätigen.

Artikel 7.1h - Übereinstimmung mit den Bestimmungen über die Gewinnung, Lagerung und zukünftige Nutzung der vom Prüfungsteilnehmer genommenen biologischen Proben

Abschließend sollte für Portugal Teil II des Dossiers ebenfalls das europäische Formular betreffend der Verwendung von biologischen humanen Proben beinhalten.

Rumänien

Auf der offiziellen Seite der Nationalen Agentur für Arzneimittel und Medizinprodukte in Rumänien (Agentia Nationala a Medicamentului si a Dispozitivelor Medicale din Romania, ANMDMR) ist der Gesetzestext zu finden mit welchem die Implementierung der CTR definiert wurde [58]. Daraus geht hervor, dass die Bewertung der Anträge auf Genehmigung von klinischen Studien zwischen ihr und dem Nationalrat für Bioethik und Menschenrechte in der Medizin (Consiliul Național al Bioeticii și Drepturilor Omului în Medicină, CNBMDM) aufgeteilt ist. Weiters kann man dem Dokument folgende nationale Anforderungen an Teil II des Antragsdossiers ableiten:

K Verfahren zur Rekrutierung der Prüfungsteilnehmer

Es ist verpflichtend das rumänische Formular zu Rekrutierungsmaßnahmen und Einholung der informierten Einwilligungserklärung zu verwenden.

M Eignung des Prüfers

Neben den in der Verordnung selbst definierten Anforderungen (Liste aller geplanten Standorte, Name und Funktion der Hauptprüfer, geplante Anzahl an Probanden pro Zentrum) sind die rumänischen Vorlagen für Lebenslauf und Interessenserklärung der Hauptprüfer zu verwenden.

N Eignung der Einrichtungen

Mit einer Beschreibung der Einrichtung soll die Eignung des Zentrums für die Bedürfnisse der betreffenden Prüfung dargelegt werden. Zu diesem Zweck ist das ausgefüllte nationale Formular einzureichen.

P Finanzielle und sonstige Vereinbarungen

Es ist erforderlich eine Beschreibung der Prüfungsfinanzierung, sowie die nicht unterzeichnete Version des Vertrags zwischen dem Sponsor und dem Zentrum bzw. Prüfarzt, welcher verpflichtend die Klauseln bezüglich sämtlicher Zahlungen ans Zentrum und den Prüfer enthält, einzureichen. Auch für diese Anforderung steht ein nationales Formular zur Verfügung, welches zu verwenden ist.

Q Nachweis der Zahlung von Gebühren

An dieser Stelle ist neben einem Nachweis der Zahlung der Gebühr so wie von der Verordnung vorgesehen, ebenfalls das rumänische Zahlungsverpflichtungsformular gefordert.

Schweden

In Schweden ist die Swedish Medical Products Agency (Läkemedelsverket) für die wissenschaftliche und die Ethical Review Authority (Etikprövningsmyndigheten) für die ethische Bewertung einer klinischen Studie zuständig.

Auf ihrer Homepage hat die schwedische Arzneimittelagentur [59] einen sehr detaillierten Überblick über ihre nationalen Anforderungen an Teil II des Antragsdossiers veröffentlicht.

Allgemein sind alle Unterlagen des Teil II in schwedischer Sprache zu verfassen.

K Verfahren zur Rekrutierung der Prüfungsteilnehmer

Sofern nicht im Protokoll bereits beschrieben, ist ein eigenständiges Dokument über die geplanten Rekrutierungsmaßnahmen zu verfassen. Dabei ist es wichtig den ersten Schritt der Teilnehmergewinning zu definieren. Zu diesem Zweck gibt es eine schwedische Dokumentenvorlage, welche zu verwenden ist. Um diese Anforderung vollständig zu erfüllen ist es ebenfalls notwendig Kopien des gesamten schwedischen Werbematerials einzureichen.

L Prüfungsteilnehmer-Information, Einwilligung nach Aufklärung und Verfahren zur Einholung der Einwilligung

Eine Kopie der Teilnehmerinformation und der Einwilligungserklärung, welche für schwedische Probanden geplant sind, ist einzureichen.

M Eignung des Prüfers

Für diesen Punkt gibt es zwei nationale Formulare welche zu verwenden sind – Lebenslauf des Hauptprüfers und Interessenserklärung. Abgesehen von diesen Unterlagen ist es ausreichend im CTIS unter „Trial sites“ alle schwedischen Zentren, welche an der Prüfung beteiligt sein werden, einschließlich der Adresse und weiterer Kontaktdaten, so wie Namen und Position des Prüfers, anzugeben.

N Eignung der Einrichtungen

Die Eignung der Einrichtung ist mit dem ausgefüllten Dokument „Prövningsställets lämplighet“ vom Leiter der Einrichtung zu bestätigen. Dieses gewährt einen Überblick über verfügbare Räumlichkeiten, Ausstattung, sowie über die Qualifikationen, Erfahrungen und Expertise des zugeteilten Personals und muss für jedes Zentrum separat eingereicht werden.

O Nachweis von Versicherungs- oder sonstiger Deckung für Schadensersatz

Es sind Informationen zur Patientenversicherung des aktuellen Versicherungsträgers, als auch über eventuelle zusätzliche Versicherungen, welche der Sponsor für die klinische Prüfung abgeschlossen hat, bekanntzugeben. Die Versicherung für die klinische Studie muss in schwedischer Sprache beschrieben sein, während Versicherungsunterlagen, die vom Versicherungsträger zur Verfügung gestellt werden, zusätzlich in Englisch als Anhang eingereicht werden können.

P Finanzielle und sonstige Vereinbarungen

Hier wird eine kurze Beschreibung der Finanzierung der klinischen Prüfung erwartet. Es sind geplante Zahlungen, Entschädigungen und/oder Kompensationen an die Teilnehmer, Prüfer und Prüfstellen offenzulegen. Um das erwähnte entsprechend abzudecken wurde ein nationales Formular erstellt, welches zu diesem Zweck ausgefüllt werden soll. Falls zutreffend, sind Beschreibungen weiterer Vereinbarungen zwischen dem Sponsor und den Zentren bekannt zu geben.

Q Nachweis der Zahlung von Gebühren

Die schwedische MPA hat ein Dokument veröffentlicht, mit welchem die Kontaktdaten des Rechnungsempfängers zu übermitteln sind. Dementsprechend ist zum Zeitpunkt der Antragstellung kein Nachweis über Zahlung allfälliger Gebühren notwendig. Eine Rechnung wird nach Eingang des Antrags ausgestellt. Gemäß der Verordnung (2010:1176) über Gebühren für die staatliche Arzneimittelkontrolle (Förordning om avgifter för den statliga kontrollen av läkemedel) werden umgerechnet 6.802 € verrechnet, falls im Antrag Schweden zum berichterstattenden Mitgliedstaat ernannt wird. Für nationale klinische Prüfungen und solche bei welchen Schweden ein betroffener Mitgliedstaat ist, beläuft sich die Antragsgebühr auf ca 6.354 € [60].

Artikel 7.1h - Übereinstimmung mit den Bestimmungen über die Gewinnung, Lagerung und zukünftige Nutzung der vom Prüfungsteilnehmer genommenen biologischen Proben

Für den Fall, dass die klinische Prüfung biologische, humane Proben einschließt, ist die Einholung einer Stellungnahme des zuständigen Regionalen Biobankzentrums (RBC) erforderlich. Zu diesem Zweck kann die schwedische MPA den Antrag an das RBC weiterleiten. Es wird allerdings stark empfohlen einen separaten Biobank-Antrag direkt an die RBC, gleichzeitig mit dem Antrag auf die klinische Studie im CTIS einzureichen. So kann der Sponsor eventuellen vom Biobankzentrum geforderten Ergänzungen während des anfänglichen Genehmigungsprozesses im CTIS nachkommen, anstatt diese später über einen Antrag auf wesentliche Änderungen abwickeln zu müssen [61].

Um die Einhaltung des Artikels 7.1h bzgl. Biologischer Proben zu bestätigen, ist es notwendig das entsprechende nationale Formular zu verwenden.

Slowakei

Auf der Seite des slowakischen Gesundheitsministeriums sind die nationalen Anforderungen an Teil II des Antragsdossiers veröffentlicht [62].

K Verfahren zur Rekrutierung der Prüfungsteilnehmer

Alle Dokumente, die an die Teilnehmer gerichtet sind, inklusive eventueller Werbematerialien, sind in Slowakisch zu verfassen und einzureichen. Die Beschreibung der Maßnahmen zur Rekrutierung und Einholung der Einwilligung nach Aufklärung kann in der

englischen Sprache formuliert werden. Ebenfalls wird empfohlen das Formular der Europäischen Kommission „Recruitment and Informed consent procedure template“ zu verwenden.

L Prüfungsteilnehmer-Information, Einwilligung nach Aufklärung und Verfahren zur Einholung der Einwilligung

Das Formular zur Einwilligung nach Aufklärung und alle anderen Unterlagen, welche den Teilnehmern vor ihrer Aufnahme in die klinische Prüfung zur Verfügung gestellt werden, sind in der Landessprache zu verfassen.

Inhalt der Einwilligungserklärungen muss auf den Grundlagen der Methodischen Anleitung 131/2021 des Staatlichen Instituts für Arzneimittelkontrolle basieren [63].

Eine Einwilligung zur Wiederverwendung der Proben zu Forschungszwecken, die nicht in Zusammenhang mit der betreffenden Studie steht, muss in Slowakisch geschrieben sein und von den Teilnehmern separat unterzeichnet werden – entweder als ein eigenständiges Dokument oder die Einwilligungserklärung sieht und definiert eine zusätzliche, Unterschrift hierfür vor.

M Eignung des Prüfers

Es wird empfohlen die beiden hier zutreffenden Formulare aus dem EudraLex, Band 10 – Lebenslauf des Hauptprüfers und Interessenserklärung, zu verwenden. Dabei kann der CV wahlweise in Slowakisch oder Englisch eingereicht werden, während die Interessenserklärung nur in Englisch akzeptiert wird. Beide Dokumente können nicht unterschrieben ins CTIS hochgeladen werden, jedoch muss die unterschriebene Version im Falle von Inspektionen an den Zentren, vorhanden sein.

Eine fehlende Erfahrung im Bereich klinischer Prüfungen des betreffenden Gebiets, muss durch den Nachweis der Fachausbildung auf diesem Gebiet ausgeglichen werden. Auch sonst muss der Hauptprüfer im Hinblick auf seine Qualifikation die nationalen Anforderungen erfüllen. Dies sind in erster Linie das Gesetz Nr. 362/2011 über Arzneimittel und Medizinprodukte, § 29I „Anforderungen an den Hauptprüfer, Anforderungen an den Prüfer und Anforderungen an den Arbeitsplatz, an dem klinische Studien mit Humanarzneimitteln durchgeführt werden“ und die Verordnung der Regierung der Slowakischen Republik Nr. 296/2010 über die berufliche Kompetenz für die Ausübung des Gesundheitsberufs, die Methode der Weiterbildung von Gesundheitspersonal, das System der spezialisierten Fachbereiche und das System der zertifizierten Arbeitsaktivitäten.

Weiters sind in einer Liste alle geplanten Prüfstellen, inklusive der Namen und Positionen der jeweiligen Hauptprüfer und der geplanten Anzahl an Teilnehmern, bekanntzugeben. Das Dokument kann in Slowakisch oder Englisch verfasst werden.

N Eignung der Einrichtungen

Das slowakische Gesundheitsministerium hat eine bilinguale, englisch-slowakische, Vorlage veröffentlicht, mit welcher die Eignung der Prüfstelle bestätigt werden soll. Es ist möglich dieses Dokument in Englisch oder Slowakisch ausgefüllt aber nicht unterschrieben ins CTIS hochzuladen, jedoch trägt der Sponsor die Verantwortung, dass für den Fall einer Inspektion das eingereichte Dokument, vom gesetzlichen Vertreter der Einrichtung, unterschrieben am Prüfbüro vorliegt.

O Nachweis von Versicherungs- oder sonstiger Deckung für Schadensersatz

Die Versicherungsnachweise und -polizzen müssen in der slowakischen Sprache verfasst sein.

P Finanzielle und sonstige Vereinbarungen

Informationen über eine finanzielle Entschädigung der Teilnehmer können entweder in der Teilnehmer-Information enthalten sein oder in einem eigenständigen Dokument. In beiden Fällen muss man sich an die slowakische Sprache halten.

Q Nachweis der Zahlung von Gebühren

Zusammen mit dem Antragsdossier ist auch ein Nachweis der beglichenen Spesen einzureichen. Die Höhe der Gebühren ist im Gesetz Nr. 145/1995 über Verwaltungsgebühren, Artikel 152 ad definiert [64].

Die Tatsache ob in der klinischen Prüfung deren Genehmigung beantragt wird, ein Arzneimittel für neuartige Therapien, sog. ATMP eingesetzt wird oder nicht ist entscheidend. Ist dies der Fall so liegt die Gebühr bei 5.250 € wenn die Slowakische Republik nicht der berichtstattende Mitgliedstaat ist, bzw. bei 9.100 € falls sie diese Rolle hat.

Die Gebühren für klinische Prüfungen bei welchen kein ATMP eingesetzt wird sind etwas niedriger. Sie liegen bei 3.500 € wenn Slowakei nicht der RMS ist, bzw. bei 6.100 € wenn sie es ist.

R Nachweis dafür, dass die Daten in Einklang mit den Datenschutzvorschriften der Union verarbeitet werden

Es ist erforderlich eine Erklärung des Sponsors oder seines Vertreters über die Einhaltung der Datenschutzgrundverordnung (EU) 2016/679, in Englisch verfasst einzureichen.

Slowenien

Im offiziellen Dokument der EMA, welches Auskunft über Quellen für Informationen über nationale Anforderungen an das Antragsdossier gibt [8] ist für Slowenien die zentrale Website der Landesverwaltung angeführt. Hier findet man zwar Veröffentlichungen welche sich mit der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 über klinische Prüfungen befassen, jedoch keine Informationen bezüglich landesspezifischer Anforderungen an Teil II des Antrags.

Auf schriftliche Anfrage wurde auf die Website des staatlichen Rechtlichen Informationssystems PIS [65] verwiesen. Der übermittelte Link führt zur slowenischen Verordnung zur Implementierung der Verordnung (EU) Nr. 536/2014. Sie gibt Auskunft über zuständige Behörden, nationale Kontaktpunkte, Sanktionen, Verfahren im Zusammenhang mit klinischen Prüfungen und Anforderungen an in den Studien verwendete Medikamente. Weiters werden Vorschriften zum Schutz der Probanden, Berichtspflichten über unerwartete schwere Nebenwirkungen und Strafbestimmungen für Verstöße gegen die Verordnung behandelt, jedoch findet man auch hier keine Angaben zu den angefragten slowenischen Anforderungen an Teil II des Antragsdossiers.

Was die anfallenden Gebühren betrifft, so sind diese im Amtsblatt der Republik Slowenien im Tarif der Öffentlichen Agentur der Republik Slowenien für Arzneimittel und Medizinprodukte (Tarifa Javne agencije Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke) festgehalten [66]. Hier ist für den Fall, dass Slowenien als berichterstattender Mitgliedstaat den Antrag auf Genehmigung bewertet eine Gebühr von 7.384 € definiert. Soll Slowenien jedoch die Bewertung als betroffener Staat abwickeln, fallen 2.639 € an.

Spanien

In Spanien ist die „Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios“ (kurz AEMPS), was auf Deutsch übersetzt "Spanische Agentur für Arzneimittel und

Gesundheitsprodukte" bedeutet, die zuständige Behörde für die Regulierung von Arzneimitteln und Gesundheitsprodukten. Sie hat für Sponsoren einen CTIS-Leitfaden veröffentlicht [67], in welchem auch die nationalen Anforderungen an Teil II des Dossiers definiert sind.

K Verfahren zur Rekrutierung der Prüfungsteilnehmer

Es wird empfohlen das entsprechende europäische Formular zu verwenden. Es kann in Spanisch oder Englisch ausgefüllt werden und muss nicht unterschrieben sein.

L Prüfungsteilnehmer-Information, Einwilligung nach Aufklärung und Verfahren zur Einholung der Einwilligung

Zur Unterstützung hat Spanien an dieser Stelle eine Anleitung zur korrekten Erstellung der Muster-Teilnehmerinformation und der Einwilligungserklärung zur Verfügung gestellt. In einem separaten Dokument werden ebenso Gesetzestexte und Paragraphen, welche in einer Einwilligungserklärung für die Sammlung und Verwendung von biologischen Proben in klinischen Studien verpflichtend anzugeben sind, hervorgehoben. All diese Unterlagen müssen in Spanisch verfasst werden.

M Eignung des Prüfers

Für diesen Abschnitt stehen keine spanischen Formulare zur Verfügung. Die Vorlagen der Europäischen Kommission können in englischer oder spanischer Sprache ausgefüllt werden. Es ist darauf zu achten, dass der Lebenslauf nicht älter als 2 und die Interessenserklärung nicht älter als 1 Jahr ist. Besonders wichtig ist es die Interessenserklärung einzureichen, unabhängig davon ob Interessenskonflikte bestehen oder nicht.

N Eignung der Einrichtungen

Für diese Anforderung wurde ein nationales Formular erarbeitet. Es steht den Antragstellern jedoch frei zu wählen, ob dieses oder das der Europäischen Kommission verwendet wird. Beide werden angenommen und können in Spanisch oder Englisch ausgefüllt werden. Es ist auf jeden Fall darauf zu achten, dass das Dokument unterschrieben eingereicht wird.

O Nachweis von Versicherungs- oder sonstiger Deckung für Schadensersatz

Zusätzlich zu den allgemeinen in der Verordnung festgelegten Kriterien, sind hier nationale Vorlagen verpflichtend zu verwenden. Sie müssen in der Landessprache ausgefüllt werden.

P Finanzielle und sonstige Vereinbarungen

Die Finanzierung der Prüfung muss entsprechend den Vorgaben des „Instruction document of the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices for conducting clinical trials in Spain“, Abschnitt 8.5, Seite 22 dargestellt werden. Zusätzlich kann das Formular der Europäischen Kommission zur Entschädigung der Teilnehmer eingereicht werden. Alle unter diesen Punkt fallenden Unterlagen können in Spanisch oder Englisch eingereicht werden.

Q Nachweis der Zahlung von Gebühren

Bei der Antragstellung ist es notwendig einen Nachweis der Zahlung von Gebühren zu erbringen. Die Überweisung soll über das dafür bestimmte Online-Portal <https://tasas.aemps.es/tasas/gestion/inicio> erfolgen. Die spanische nationale Behörde unterscheidet zwischen zwei Gebühren für die Bewertung von Genehmigungsanträgen für klinische Studien. Die Prüfung von Anträgen, welche ein in der EU nicht zugelassenes Prüfpräparat enthalten wird mit 5.741,27 € bepreist, während die Gebühr im Falle von in der EU zugelassenen Prüfpräparaten bei 3.611,07 € liegt [68].

R Nachweis dafür, dass die Daten in Einklang mit den Datenschutzvorschriften der Union verarbeitet werden

Was Spanien betrifft, so ist diese Anforderung bereits mit den Unterlagen betreffend Teilnehmerinformation und Einwilligungserklärung erfüllt. Die Anleitung zur korrekten Erstellung der Muster-Teilnehmerinformation und der Einwilligungserklärung behandelt im Anhang 1 alle relevanten Aspekte des Datenschutzes.

Artikel 7.1h - Übereinstimmung mit den Bestimmungen über die Gewinnung, Lagerung und zukünftige Nutzung der vom Prüfungsteilnehmer genommenen biologischen Proben

Zum Zweck dieser Anforderung wurde das europäische Formular „Compliance with Member State applicable rules for the collection, storage and future use of human biological samples“ mit Hinweisen zur spanischen Gesetzesgebung in Abschnitt 5.1 ergänzt und so eine nationale, spanische Version erstellt, welche zu verwenden ist.

Tschechische Republik

Mit dem 15. Mai 2023 ist die Version 2 der Leitlinie des Ethikkomitees des Staatlichen Instituts für Arzneimittelkontrolle (SÚKL) und der multizentrischen Ethikkomitees zu den nationalen Anforderungen der Tschechischen Republik an Teil II des Einreichdossiers bei Erstanträgen für klinische Prüfungen veröffentlicht worden [69].

Dort wird festgehalten, dass falls die klinische Prüfung die Anwendung von medizinischen Geräten, welche zwar von keiner europäischen, aber einer anderen Behörde wie z.B. der FDA zugelassen sind, umfasst, eine Begründung für diesen Umstand erforderlich ist. Dabei soll insbesondere darauf eingegangen werden, warum kein anderes EU-zertifiziertes Gerät verwendet werden kann. Weiters ist es wichtig festzuhalten, dass es nur für wissenschaftliche Forschungszwecke verwendet wird. Ebenfalls ist eine Gebrauchsanweisung in tschechischer Sprache und Informationen über eventuelle Schulungen der Teilnehmer über Anwendung und Wartung des Gerätes bereitzustellen. Im Falle, dass das medizinische Gerät hingegen gar keiner Registrierung unterzogen wurde, muss der Sponsor im Rahmen einer Erklärung bestätigen, sich bei der zuständigen SÚKL-Abteilung für eine klinische Prüfung des Gerätes beworben zu haben bzw. sich verpflichten, sich für die Prüfung zu bewerben.

All diese Unterlagen sind, falls zutreffend, im CTIS unter der Rubrik „All documents“ hochzuladen.

K Verfahren zur Rekrutierung der Prüfungsteilnehmer

Das Staatliche Institut für Arzneimittelkontrolle hat eine Vorlage erstellt und empfiehlt diese zu verwenden. Sollten alternative Dokumente eingereicht werden, so müssen diese inhaltlich mit der Vorlage übereinstimmen. Wie auch von der Verordnung selbst vorgesehen, ist an dieser Stelle, falls zutreffend, sämtliches Werbe- und anderes Material, welches zum Zweck der Teilnehmereinbeziehung verwendet wird einzureichen.

L Prüfungsteilnehmer-Information, Einwilligung nach Aufklärung und Verfahren zur Einholung der Einwilligung

Dieser Punkt ist zu einem Teil mit dem Formular betreffend Rekrutierungsmaßnahmen abgedeckt. Es soll die tschechische Version eingereicht werden.

Sollten in die Prüfung Probanden involviert sein, welche die tschechische Sprache nicht beherrschen, so müssen das Informationsmaterial und die Einwilligungserklärung in einer Sprache vorliegen, welche der Teilnehmer nachweislich versteht. In solchen Fällen ist eine

beglaubigte Übersetzung des Dokuments über CTIS als nicht wesentliche Änderung einzureichen.

Für minderjährige Prüfungsteilnehmer sind entsprechend ihrem Alter, adaptierte Informationsblätter anzufertigen. Dabei wird zwischen zwei Altersgruppen unterschieden – 12 bis 14 und 15 bis 17 Jahre. Jüngere Minderjährige können die Einwilligung zusammen mit ihren Eltern im gleichen Dokument unterschreiben, wobei die Unterschrift von Probanden die jünger als 11 Jahre sind nicht obligatorisch ist.

Eine Kopie der Teilnehmerinformation sollte am klinischen Zentrum aufbewahrt werden. Die Informationsunterlagen sollen auf jeden Fall ein Einverständnis zur Einsichtnahme in die medizinische Dokumentation, die EU CT-Nummer, als auch den Hinweis, dass Ergebnisse klinischer Studien auf der Homepage der Europäischen Arzneimittelagentur zu finden sind. Für eventuelle Fragen soll das Informationsmaterial an die E-Mail-Adresse des Ethikkomitees eticka.komise@sukl.cz verweisen. Auch sonst sind Sponsoren gut beraten sich bei der Erstellung der Informationsunterlagen an die Richtlinie KHL-22 [70] zu halten.

Allgemein sind alle Unterlagen, welche für die Teilnehmer bestimmt sind in der tschechischen Sprache zu verfassen. Dies umfasst auch diverse Fragebögen, Tagebücher, Anwendungsanleitungen von Produkten im Falle einer Selbstverabreichung, Gebrauchsanweisung für medizinische Geräte und ähnliches. Lediglich Fragebögen, welche vom Arzt zusammen mit den Versuchsteilnehmern ausgefüllt werden, dürfen in englischer Sprache eingereicht und verwendet werden.

M Eignung des Prüfers

Für beide Dokumente, welche in diesem Abschnitt erforderlich sind – Lebenslauf und Interessenserklärung des Hauptprüfers, gibt es nationale Vorlagen, welche verwendet werden sollten. Beide müssen in tschechischer Sprache ausgefüllt, datiert und unterschrieben sein. Die Unterzeichnung kann entweder händisch oder elektronisch erfolgen. Sollte der Lebenslauf in einem anderen Format verfasst werden, so müssen trotzdem alle Daten, welche in der nationalen Vorlage vorgesehen sind, abgedeckt werden.

Was eine GCP-Ausbildung betrifft, so ist es erforderlich die Institution, in welcher die Schulung besucht, sowie den Monat und das Jahr in welcher sie abgeschlossen wurde, anzugeben. Die Qualifizierung darf nicht länger als 3 Jahre her sein. Ein Nachweis der abgeschlossenen GCP-Schulung muss nicht im CTIS eingereicht werden, jedoch müssen diese Unterlagen für eventuelle Inspektionen oder Audits, am klinischen Zentrum vorhanden sein.

Wenn es um die Liste der geplanten Studienorte geht, so ist es wichtig, dass diese alle Hauptprüfer, einschließlich aller akademischen Grade beinhaltet und in der tschechischen Sprache verfasst wird, wobei darauf zu achten ist, dass alle diakritischen Zeichen beibehalten werden.

N Eignung der Einrichtungen

Auch für dieses Kriterium gibt es eine nationale Vorlage, welche zu verwenden ist. Das Formular sollte vom Standortleiter oder vom Hauptprüfarzt, händisch oder elektronisch unterzeichnet werden. Es muss den Namen und die Adresse des Zentrums enthalten.

Für nicht-staatliche Gesundheitseinrichtungen welche als „geeignete Prüfstellen“ genehmigt werden sollen, muss die Bestätigung der regionalen Behörde vorgelegt werden, aus der hervorgeht, dass es sich um eine Gesundheitseinrichtung handelt. Ebenso muss darin der Tätigkeitsbereich der Institution definiert sein. Sollte es notwendig sein einen Teil der im Protokoll angegebenen Maßnahmen oder Verfahren wie z.B. MRTs, CTs oder ähnliches an andere Einrichtungen auszulagern ist es erforderlich dies anzugeben.

Entsprechend der nationalen Gesetzgebung müssen Prüfstellen die Bioäquivalenzstudien, Pharmakokinetikstudien und First-in-Human Studien durchführen über ein SÚKL GCP-Zertifikat verfügen. Falls zutreffend muss das Antragsdossier einen Scan dieses Zertifikats beinhalten.

O Nachweis von Versicherungs- oder sonstiger Deckung für Schadensersatz

Es ist der vollständige Versicherungsvertrag offen zu legen. Dabei ist besonders wichtig, dass die Versicherungsbedingungen eingereicht werden. Das Dokument kann in Tschechisch oder als zweisprachiges Dokument, wobei eine Sprache Tschechisch ist, vorgelegt werden.

Der Sponsor ist ebenfalls verpflichtet, eine Erklärung zur Entschädigung für Gesundheitsschäden einzureichen, die nach Abschluss der klinischen Prüfung und somit auch nach Ablauf des Versicherungsvertrages, aber nachweislich als Folge der Teilnahme an der Prüfung auftreten.

P Finanzielle und sonstige Vereinbarungen

Sollte der Sponsor für das Antragsdossier nicht das empfohlene tschechische Formular zur Entschädigung der Teilnehmer verwenden, ist er weiterhin verpflichtet alle in dieser

Vorlage vorgesehenen Daten bekanntzugeben. So ist es erforderlich eine Übersicht der Ausgabenkompensation und möglicher Vergütungen, in Hinblick auf Form und Betrag einzureichen. Falls Entschädigungen für entgangenes Einkommen ausgezahlt werden sollen, ist es notwendig anzugeben, für wessen entgangenes Einkommen dies gilt und wie es berechnet wird.

Der Einsatz von Zahlungskarten ist an bestimmte Bedingungen geknüpft. So dürfen für den Prüfungsteilnehmer keine Kosten für die Verwendung der Karte anfallen. Sollten Fragen oder Probleme im Zusammenhang mit der Karte auftreten so muss es eine für die Probanden kostenlose Kontaktstelle geben, wobei eine Kommunikation in tschechischer Sprache, sicherzustellen ist. Im Hinblick auf den Gesundheitszustand der Teilnehmer ist darauf zu achten, dass diese in der Lage sind die Karte zu verwenden. So ist sie z.B. für Probanden in akutem oder bewusstlosem Zustand oder für jene mit eingeschränkter geistiger Kapazität nicht geeignet. Aus diesem Grund ist es ratsam alternative Optionen der Entschädigung anzubieten.

Q Nachweis der Zahlung von Gebühren

Auf schriftliche Anfrage beim SÚKL bzgl. Höhe der Gebühren, welche hier zu erwarten sind, wurde die Auskunft gegeben, dass was die Bewertung von Teil I betrifft so ist zum Zeitpunkt der Antragstellung kein Nachweis über Zahlung erforderlich. Nachdem über die Rolle der Tschechischen Republik entschieden wurde, wird der Sponsor im Zuge der Validierung über die RFIs über die Höhe der Gebühr informiert.

Auch bei Gebühren zur Bewertung von Teil II soll die Entscheidung welcher Ethikkommission diese Aufgabe anvertraut wird, abgewartet werden. Wird der Antrag von einer multizentrischen Ethikkommission geprüft, ist der Sponsor gefordert Rechnungsdaten und eine E-Mail-Adresse bekanntzugeben, an welche die Rechnung zugestellt werden kann. Sollte der Antrag jedoch vom SÚKL geprüft werden, ist gemäß der Richtlinie UST-29 vorzugehen – es ist ein Nachweis der Zahlung der Gebühr für die Bewertung von Teil II des Antrags auf klinische Prüfungszulassung unter Angabe des entsprechenden Codes K-023 bis K-026 zu erbringen. Die dabei anfallenden Spesen belaufen sich auf umgerechnet 1.740 € für klinische Prüfungen mit einem Zentrum in der Tschechischen Republik, bzw. 2.025 € für Prüfungen, welche an zwei Zentren durchgeführt werden und 213 € für jedes weitere Zentrum.

R Nachweis dafür, dass die Daten in Einklang mit den Datenschutzvorschriften der Union verarbeitet werden

Um die Einhaltung des Datenschutzes sicherzustellen ist es erforderlich die nationale Vorlage „Sponsor’s declaration on personal data processing in the concerned clinical trial“

ausgefüllt einzureichen. Das Formular muss vom Sponsor unterzeichnet sein. Auch dann, wenn es um Sponsoren aus Drittländern geht, ist es nicht möglich diese Aufgabe an gesetzliche Vertreter oder CROs zu übertragen.

Artikel 7.1h - Übereinstimmung mit den Bestimmungen über die Gewinnung, Lagerung und zukünftige Nutzung der vom Prüfungsteilnehmer genommenen biologischen Proben

Die Zustimmung der Probanden zur Aufbewahrung und Verwendung der während der klinischen Prüfung gezogenen biologischen Proben kann entweder im Rahmen der Einwilligungserklärung oder mit Hilfe eines eigenständigen Dokuments eingeholt werden. In beiden Fällen ist eine separate Unterschrift für genau diese Zustimmung erforderlich und in beiden Fällen muss den Probanden offengelegt werden, wie lange die Proben gelagert werden, ob sie pseudonymisiert oder anonymisiert behandelt werden und falls absehbar, zu welchem Zweck sie verwendet werden.

Zu dieser Anforderung gibt es ebenfalls ein nationales Dokument welches vom Sponsor vollständig auszufüllen und einzureichen ist. Neben den bereits erwähnten enthält es auch Informationen über die Probenentnahme im Rahmen der betreffenden Studie.

Ungarn

Die nationale Arzneimittelbehörde OGYEI (Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet) [71], hat zusammen mit dem nationalen Pharmakologischen Ethikausschuss des Rates für Gesundheitswissenschaften ETT-KFEB (Egészségügyi Tudományos Tanács-Klinikai Farmakológiai Etikai Bizottság) [72], für Ungarn folgende Anforderungen an Teil II des Antragsdossiers definiert:

Im Allgemeinen ist zu erwähnen, dass sowohl handschriftliche als auch elektronische Signaturen akzeptiert werden. Im Sinne einer effizienteren Bewertung ist es ratsam dem Dossier eine Liste mit allen für Teil II eingereichten Dokumenten hinzuzufügen.

K Verfahren zur Rekrutierung der Prüfungsteilnehmer

Das von der Europäischen Kommission erstellte Formular wird angenommen, muss aber nicht verpflichtend verwendet werden. Für den Fall jedoch, dass es vom Sponsor eingereicht wird, ist folgendes zu beachten:

- Das Protokoll und/oder das Anschreiben müssen die Informationen welche vom Formular der Europäische Kommission bzgl. Rekrutierung und Einwilligungsverfahren vorgesehen sind, enthalten. Dies bezieht sich insbesondere auf Absatz 5 „Clinical trials in an emergency situation“ des Formulars.
- Eine Antwort auf Frage 1.1. „How will potential participants be identified?“ muss für jedes Zentrum auch im Formular „Site Suitability Template“ enthalten sein.
- Sofern Rekrutierungsmaßnahmen geplant sind, müssen diese als Antwort auf die Frage 1.2. „What resources will be used for recruitment?“ beschrieben werden, wobei dafür keine definierte Vorlage erforderlich ist. Sämtliche Materialien, die zu Rekrutierungszwecken verwendet werden, müssen den geltenden Gesetzen entsprechen und sind in ihrer finalen Form, in ungarischer Sprache einzureichen. Einzig das für Ärzte erstellte Überweisungsschreiben, kann in Englisch verfasst sein.

L Prüfungsteilnehmer-Information, Einwilligung nach Aufklärung und Verfahren zur Einholung der Einwilligung

Entsprechend den gesetzlichen Vorgaben des ungarischen Gesundheitsministeriums müssen die Teilnehmerinformation und die Einwilligung nach Aufklärung in einem gemeinsamen Dokument enthalten sein. Diese Einheiten müssen zwar klar voneinander zu unterscheiden sein, jedoch wird beides mit nur je einer Unterschrift von der Person, welche die Informationen bereitstellt und dem Teilnehmer, welcher seine Einwilligung erteilt bestätigt.

An dieser Stelle haben die ungarischen Behörden eine Liste an Gesetzen definiert, mit welchen die Teilnehmerinformation im Einklang sein muss. Dazu gehören:

- das Übereinkommen des Europarats über die Wahrung der Menschenrechte und der Menschenwürde im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin, Oviedo, 4. April 1997: Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin sowie das Zusatzprotokoll über das Verbot des Klonens von Menschen, Paris, 12. Januar 1998 (Gesetz Nr. VI von 2002)
- das Zusatzprotokoll zum Übereinkommen des Europarats über die Wahrung der Menschenrechte und der Menschenwürde im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin, Oviedo, 4. April 1997, in Bezug auf die biomedizinische Forschung, Genf, 28. September 2005 (Gesetz Nr. LXXXI von 2006)

- das Gesetz Nr. XCV von 2005 zur Änderung von Arzneimittelvorschriften und anderen gesetzlichen Bestimmungen zur Regulierung des Arzneimittelmarktes,
- das Gesetz Nr. CLIV von 1997 über das Gesundheitswesen
- das Gesetz Nr. XXI von 2008 über den Schutz der humangenetischen Daten, die Regeln für humangenetische Untersuchungen und Forschungen sowie den Betrieb von Biobanken
- das Gesetz Nr. CXII von 2011 über das Recht auf informationelle Selbstbestimmung und die Informationsfreiheit
- das Gesetz Nr. XLVII von 1997 über die Verarbeitung und den Schutz von Gesundheits- und damit zusammenhängenden personenbezogenen Daten
- die Verordnung Nr. 235/2009 (X. 20.) der Regierung über die Regeln für die Genehmigung von klinischen Prüfungen an Menschen, die klinische Untersuchung von Prüfpräparaten für den Menschen und die klinische Untersuchung von medizinischen Geräten für die Anwendung am Menschen
- die Verordnung Nr. 35/2005 (VIII. 26.) des Ministeriums für Gesundheit über klinische Untersuchungen von Prüfpräparaten zur Anwendung am Menschen und die Anwendung der Guten Klinischen Praxis.

Die ETT-KFEB legt nahe, die Dokumente, die unter diesen Punkt fallen so kurz und so prägnant wie möglich und vor allem der Zielgruppen entsprechend zu verfassen. Dies ist besonders für das Informationsmaterial und die Einwilligungserklärung für unterschiedliche Kinderaltersgruppen zu beachten.

Um die Antragsbewertung so effizient wie möglich zu gestalten wird der Sponsor gebeten ein Schreiben zu verfassen mit welchem er bekannt gibt, ob:

- gemäß dem Studienplan genetische Untersuchungen vorgesehen sind,
- sofern die klinische Prüfung Kinder einbezieht, altersspezifisches Informationsmaterial und Einwilligungserklärungen, sowie Informationsmaterial und Einwilligungs-erklärungen für Eltern und Erziehungsberechtigte im gemeinsamen Dokument erstellt wurden,
- im Dossier Informationen und Einwilligungserklärungen für nicht handlungsfähige Probanden und ihre gesetzlichen Vertreter/Betreuer als ein einzelnes Dokument zu finden sind.

M Eignung des Prüfers

Für diese Anforderung hat Ungarn eine Vorlage des Lebenslaufs erstellt, welche auch geforderte Elemente der Interessenserklärung enthält. Es ist verpflichtend dieses Dokument zu verwenden. Weiters muss der Hauptprüfer über nachweisbare Kenntnisse der Guten Klinischen Praxis verfügen. Falls das Ausstellungsdatum und der Aussteller des GCP-Zertifikates im Lebenslauf bekanntgegeben sind, ist die Einreichung des Zertifikats selbst bzw. einer Kopie, nicht notwendig.

Um den Punkt „Eignung des Prüfers“ abzuschließen ist es ebenfalls erforderlich die „Protocol Agreement Form“ einzureichen. Dabei handelt es sich um ein Schreiben, das vom Prüfer zu unterzeichnen ist und mit welchem er seine Zustimmung und Verpflichtung zur Einhaltung des klinischen Prüfplans und aller damit verbundenen Vorschriften und Anforderungen ausdrückt.

N Eignung der Einrichtungen

Die Verwendung der ungarischen Vorlage zur Eignung der Einrichtung ist obligatorisch. Sie muss vollständig und für jedes Zentrum separat ausgefüllt werden. Dem Antrag ist auch die staatliche Betriebsgenehmigung hinzuzufügen. Sollte es nicht möglich sein dieses Dokument vorzulegen, wird empfohlen im Formular anzugeben für welchen Fachbereich der Einrichtung eine Genehmigung erteilt wurde.

P Finanzielle und sonstige Vereinbarungen

Es wird das in EudraLex, Band 10 veröffentlichte Formular akzeptiert, jedoch muss es nicht zwingend verwendet werden. Es ist wichtig, die finanziellen Aktivitäten zum Zentrum und den Prüfern, als auch zu den Teilnehmern darzustellen. Auch in der Teilnehmerinformation ist bekanntzugeben welche Kostenerstattungen und in welcher Höhe den Probanden zustehen.

Q Nachweis der Zahlung von Gebühren

Es sind Daten zum Rechnungsempfänger bekanntzugeben. Dies umfasst Namen, Adresse, E-Mail-Adresse, IBAN und SWIFT-Code. Die für die Prüfung des Antrags anfallenden Kosten sind anhand folgender Aufschlüsselung zu erwarten [73]:

Tabelle 4: Übersicht der in Ungarn anfallenden Gebühren für die Prüfung von Erstanträgen auf Genehmigung klinischer Studien

Nationale klinische Prüfung	580.000 HUF (ca. 1.470 €)
Nationale klinische Prüfung – nur Teil I	435.000 HUF (ca 1.100 €)
Nationale klinische Prüfung – nur Teil II	145.000 HUF (ca. 370 €)
Internationale klinische Prüfung	750.000 HUF (ca. 1.900 €)
Internationale klinische Prüfung – nur Teil I	562.500 HUF (ca. 1.425 €)
Internationale klinische Prüfung – nur Teil II	187.500 HUF (ca. 475 €)

Für die Rolle des berichterstattenden Mitgliedstaates fällt eine zusätzliche Gebühr von 500.000 HUF bzw. umgerechnet ca. 1.267 € an.

R Nachweis dafür, dass die Daten in Einklang mit den Datenschutzvorschriften der Union verarbeitet werden

Da im Teilnehmerinformationsmaterial sowohl auf alle den Datenschutz betreffenden Gesetze und die Rolle der nationalen Datenschutzbehörde als auch auf die entsprechenden Kontaktdaten hingewiesen werden soll, sind weitere Angaben und Dokumente an dieser Stelle nicht erforderlich.

Artikel 7.1h - Übereinstimmung mit den Bestimmungen über die Gewinnung, Lagerung und zukünftige Nutzung der vom Prüfungsteilnehmer genommenen biologischen Proben

Alle relevanten Informationen, welche sich auf die Handhabung biologischer Proben beziehen, müssen in der Teilnehmerinformation enthalten sein. Weitere Dokumente sind nicht erforderlich.

Zypern

Wenn es um die nationalen Anforderungen Zyperns an Teil II des Antragsdossiers bei Erstanträgen geht, so decken sich diese bis auf eine Ausnahme mit denen in der Verordnung festgelegten [74]. Der Nationale Bioethik-Ausschuss Zyperns akzeptiert nicht die europäische Vorlage des Formulars zur Patientenaufklärung und Einwilligung nach Aufklärung (ICF). Zu diesem Zweck sollen die nationalen Vorlagen verwendet werden, welche sich auch spezifisch an unterschiedliche Alterszielgruppen richten [75].

Für die Prüfung eines Antrags auf Genehmigung klinischer Studie ist in Zypern eine Gebühr von 970 € vorgesehen.

Diskussion

Mit dem 31. Januar 2022 wurde die Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln anwendbar. Nach einer sehr langen Entwicklungsphase folgte somit eine Übergangszeit welche in einer kompletten Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG münden wird. Beschrieben wird die CTR als eine weitgehende Vollharmonisierung des Genehmigungs- und Überwachungsverfahrens klinischer Prüfungen in der Europäischen Union (EU) und dem Europäischen Wirtschaftsraum (EWR). Es gibt keinen Artikel, Vortrag, kein Schulungsmaterial, Video oder ähnliches, welches sich mit der CTR beschäftigt und ohne den Begriff „Harmonisierung“ auskommt. Eine Vereinheitlichung der Prozesse auf EWR-Ebene war eines der wichtigsten Ziele dieser Verordnung, drum ist es verständlich, dass besonders hier die Erwartungen sehr hoch sind.

Teil I des Antragsdossiers für den Erstantrag ist auch tatsächlich weitestgehend harmonisiert. Die wenigen länderspezifischen Unterschiede, welche bestehen und sich zum Großteil auf die sprachlichen Anforderungen beschränken, sind gut dokumentiert und verständlich. Jedoch sind, wie diese Arbeit verdeutlicht, nicht alle Kriterien zur Genehmigung einer klinischen Prüfung in allen Mitgliedstaaten identisch geregelt. Regelungen welche z.B. die informierte Zustimmung, die Versicherung oder Anforderungen an die Erfahrung und Qualifikation der Prüfer und andere unter Teil II anfallenden Punkte betreffen, unterliegen nicht den harmonisierten Rechtsbereichen. Dies relativiert die beworbene Prozessvereinheitlichung deutlich. Nicht zuletzt sind auch die Gebühren, die einzelne Staaten für die Prüfung von Erstanträgen zur Genehmigung klinischer Studien erheben, weit von einer Harmonisierung entfernt und schwanken zwischen wenigen hundert und 20.000 €. Tatsächlich könnten die „neuen“ Gebühren zu einer Herausforderung für Sponsoren werden und sich als ein Nachteil der CTR erweisen. Fielen in der Vergangenheit nur einmalig bei der Antragsstellung Kosten an, ist dies nun bei jeder weiteren Einreichung von z.B. Änderungen oder Ergänzungen, der Fall. Nicht nur die Planung der Ausgaben gestaltet sich dadurch problematisch, sondern es resultieren auch höhere Gesamtkosten über einen Life Cycle hinweg.

Was sich bei der Erstellung dieser Arbeit als eine große Hürde herauskristallisiert hat, ist die Kommunikation und Informationsbekanntgabe. Während die Europäische Arzneimittelagentur sowohl in die Entwicklung von Informations- und Schulungsmaterial als auch in die regelmäßige Aktualisierung der FAQ und Q&A Unterlagen, bemerkenswerte Arbeit steckt, zeichnet sich seitens der Mitgliedstaaten ein anderes, sehr diffuses Bild ab.

Viele Länder kommen ihrer Informationspflicht tadellos nach. Egal ob es dabei um die Rückmeldungen auf direkte schriftliche Anfragen geht oder die allgemeine Verfügbarkeit und Verständlichkeit von Daten, welche sich auf länderspezifische Anforderungen an Teil II richten. Bei anderen wiederum bleibt eine Auskunft auch nach mehrmaliger Anfrage aus, die Links welche in den FAQ- und Q&A-Unterlagen veröffentlicht wurden sind nicht korrekt, führen oft nur zu allgemeinen Informationen über die Verordnung oder gar zu Fehlermeldungen welche nicht auf eine Aktualisierung der Website, sondern Tippfehler im veröffentlichten Link zurückzuführen sind. Auch die Tatsache, dass manche Länder ihre Informationen nur in der Landessprache und -schrift veröffentlichen, ist besonders für internationale Projekte nicht sehr ansprechend und nicht im Sinne einer Harmonisierung.

Abschließend ist festzuhalten, dass im Gegensatz zur Vision der CTR eine EWR-weite Harmonisierung noch nicht gelungen ist. Die Verordnung ist jedoch sicherlich ein großer Schritt in die richtige Richtung und wird mittel- und langfristig Erleichterungen in Bezug auf regulatorische Prozesse bringen. Sie stellt eine große Chance für eine effektivere und intensivere Zusammenarbeit auf europäischer Ebene dar von welcher alle Beteiligten – die Behörden, Industrie, Sponsoren und Patienten, profitieren können. Wie so oft stecken aber auch hier in den größten Chancen auch große Herausforderungen. So wird die Mitgestaltung und Vervollständigung des Harmonisierungsprozesses für die einzelnen Mitgliedstaaten auch eine Kraftanstrengung bedeuten. Hier sind intensive Absprachen der nationalen Behörden, sowie eine verbesserte Kommunikation und ein koordiniertes Informationsmanagement gefragt.

Literaturverzeichnis

- [1] G. Doblhammen, D. Kreft, Länger leben, länger leiden? Bundesgesundheitsbl. 54, 907–914 (2011). <https://doi.org/10.1007/s00103-011-1315-0>
- [2] Sciena, Swiss Science Today, Die wissenschaftliche Methode im Laufe der Geschichte, <https://www.sciena.ch/de/research/the-scientific-method-throughout-history.html> Stand 26.10.2023, 12:20 Uhr
- [3] Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, BASG, <https://www.basg.gv.at/marktbeobachtung/amtliche-nachrichten/detail/clinical-trials-information-system-ctis-verpflichtende-anwendung-der-vo-eu-536-2014-ab-ende-jaenner> Stand 30.10.2023, 16:30 Uhr
- [4] European Commission, EudraLex, The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 10 – Guidance documents applying to clinical trials, Clinical Trials Regulation (EU) No 536/2014 in practice, https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-09/mp_ctr-536-2014_guide_en.pdf Stand 09.11.2023, 15:50 Uhr
- [5] European Medicines Agency Science Medicines Health, Checklist of required fields per application type, How to create, submit and withdraw a CTA, CTIS Training Programme – Module 10, Version 1.1 – December 2021 https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/checklist-required-fields-application-type-ctis-training-programme-module-10_en.pdf Stand 08.11.2023, 14:00 Uhr
- [6] European Medicines Agency Science Medicines Health, Step-by-step guide, Create, submit and withdraw a clinical trial application and non-substantial modifications, CTIS Training Programme – Module 10, Version 1.0 – November 2021 https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/step-step-guide-create-submit-withdraw-clinical-trial-application-nonsubstantial-modifications-ctis_en.pdf Stand 06.11.2023, 16:50 Uhr
- [7] European Commission, EudraLex, Volume 10 - Clinical trials guidelines. https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10_en
- [8] European Commission, EudraLex, The rules governing medicinal products in the European Union, Volume 10 – Guidance documents applying to clinical trials, Clinical Trials Regulation (EU) No 536/2014, Questions & Answers, Version 6.6, September 2023, https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-09/regulation5362014_qa_en.pdf

- [9] Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=celex%3A32014R0536>

- [10] Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, FAGG Retributies & heffingen – ONDERZOEK en ONTWIKKELING – Klinische proeven, https://www.fagg.be/sites/default/files/2024_RandD-NL.pdf Stand 21.02.2024, 21:40 Uhr (mit Chrome aufgerufen)

- [11] BDA - Bulgarian Drug Agency, <https://www.bda.bg/bg/62-business-info/clinical-examinations-biz> Stand 14.11.2023, 10:50 Uhr

- [12] BDA - Bulgarian Drug Agency, <https://www.bda.bg/images/stories/documents/regulations/20221115/%D0%A2%D0%90%D0%A0%D0%98%D0%A4%D0%90%20%D0%97%D0%9B%D0%9F%D0%A5%D0%9C.pdf> Stand 01.03.2024, 21:00 Uhr

- [13] National Center For Etik, Denmark, Submit new trials under the CTR <https://nationaltcenterforetik.dk/ansoegerguide/ansoegninger-til-vmk/kliniske-forsoeg-med-laegemidler-under-ctr/anmeld-nye-forsoeg-under-ctr> Stand 10.11.2023, 14:30 Uhr

- [14] Lægemiddelstyrelsen, Danish Medicines Agency, Fees for clinical trials, <https://laegemiddelstyrelsen.dk/en/licensing/clinical-trials/trials-in-humans/fees/> Stand 12.11.2023, 10:00 Uhr

- [15] Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland e.V., EU-Verordnung 536/2014, <https://www.akek.de/en/aktuelle-hinweise/eu-verordnung-536-2014/> Stand 18.11.2023, 22:10 Uhr

- [16] Bundesministerium der Justiz, Besondere Gebührenverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit für die individuell zurechenbaren Leistungen in seinem Zuständigkeitsbereich (Besondere Gebührenverordnung BMG – BMGBGebV, <https://www.gesetze-im-internet.de/bmgbgebv/anlage.html> Stand 18.02.2024, 22:25 Uhr

- [17] Republic of Estonia, Agency of Medicines, Ravimiamet, Ethics Committee for Medicinal Products, <https://ravimiamet.ee/en/node/1007> Stand 19.11.2023 17:00 Uhr

- [18] Riigi Teataja, Amtsblatt der Republik Estland, <https://www.riigiteataja.ee/akt/113012022002> Stand 18.02.2024, 22:00 Uhr
- [19] Tukiija, National Committee on Medical Research Ethics, Guideline TUKIJA/7/2022, https://tukiija.fi/documents/1481661/0/Osan+II+hakemusasiakirjat+Suomi+22032023+EN+saavutettava_puhdasv.pdf/59bcf4e6-bda5-9650-9647-e608f1f97ed7/Osan+II+hakemusasiakirjat+Suomi+22032023+EN+saavutettava_puhdasv.pdf?t=1693823183115 Stand 19.11.2023, 22:55 Uhr
- [20] The Finnish Medicines Agency Fimea, Trial application and modifications, https://fimea.fi/en/supervision/clinical_drug_trials/trials-under-the-eu-regulation/trial-application-and-modifications Stand 20.11.2023, 12:30 Uhr
- [21] The Finnish Medicines Agency Fimea, Fees, https://fimea.fi/documents/147152901/159459734/Annex_chargeable+fees+for+clinical+trials.pdf/c32a4477-f47f-4c71-1c2d-81daf0b01564/Annex_chargeable+fees+for+clinical+trials.pdf?t=1656586145767 Stand 22.02.2024, 21:30 Uhr
- [22] Ministère de la Santé et de la Prévention, https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/cnriph_documents_attendus_en_france_concernant_la_partie_ii_de_cta_2023_08_17.pdf Stand 20.11.2023, 14:20 Uhr
- [23] Code de la Santé Publique, Article L1121-13, <https://www.codes-et-lois.fr/code-de-la-sante-publique/article-l1121-13> Stand 22.11.2023, 22:20 Uhr
- [24] Code de la Santé Publique, Article L.1121-10, https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006170998?init=true&page=1&query=R.+1121-4&searchField=ALL&tab_selection=all&anchor=LEGISCTA000032722874#LEGISCTA000032722874 Stand 21.11.2023, 23:00 Uhr
- [25] Code de la Santé Publique, Section 3, Articles R. 1121-4 à R. 1121-9, <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000033417759/2023-11-21/?isSuggest=true> Stand 21.11.2023, 23:30 Uhr
- [26] Ministère de la Santé et de la Prévention, <https://sante.gouv.fr/systeme-de-sante/innovation-et-recherche/article/la-commission-nationale-des-recherches-impliquant-la-personne-humaine> Stand 20.11.2023, 21:00 Uhr

- [27] Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés CNIL, <https://www.cnil.fr/fr/recherches-dans-le-domaine-de-la-sante-la-cnil-adopte-de-nouvelles-mesures-de-simplification> Stand 22.11.2023, 11:00 Uhr
- [28] National Organisation for Medicines ΕΟΦ, https://www.eof.gr/web/guest/eed;jsessionid=8cc0a2fd39c77a8214e27e77a19e?p_p_id=62_INSTANCE_PpP6&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=3&_62_INSTANCE_PpP6_struts_action=%2Fjournal_articles%2Fview&_62_INSTANCE_PpP6_groupId=12225&_62_INSTANCE_PpP6_articleId=7562833&_62_INSTANCE_PpP6_version=1.0 Stand 22.11.2023, 18:00 Uhr
- [29] National Organisation for Medicines ΕΟΦ, https://www.eof.gr/c/document_library/get_file?uuid=313fbd00-7d0f-4510-835f-26032f9e998c&groupId=12225 Stand 23.11.2023, 13:30 Uhr
- [30] National Research Ethics Committee NREC, <https://www.nrecoffice.ie/part-ii-national-requirements/> Stand 24.11.2023, 11:15 Uhr
- [31] National Research Ethics Committee NREC, <https://www.nrecoffice.ie/apply/fees/> Stand 21.02.2024, 22:30 Uhr
- [32] Icelandic Medicines Agency IMA, <https://www.ima.is/wp-content/uploads/sites/3/2024/01/Gjaldskra-fyrir-markadsleyfi-argjold-og-onnur-gjold-vegna-lyfja-sem-Lyfjastofnun-innheimtir-nr.-1554-2023-heimasida-17.1.2024.pdf> Stand 17.02.2024, 22:45 Uhr
- [33] Italienische Arzneimittelagentur AIFA, Koordinierungszentrum der Ethikkommission, <https://www.aifa.gov.it/web/guest/centro-coordinamento-comitati-etici> Stand 03.11.2023, 14:00 Uhr
- [34] Die Amtszeitung der Republik Italien, Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, https://www.gazzettaufficiale.it/atto/vediMenuHTML?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2023-02-07&atto.codiceRedazionale=23A00850&tipoSerie=serie_generale&tipoVigenza=originario Stand 27.02.2024, 21:30 Uhr
- [35] Republika Hrvatska, Ministarstvo zdravstva, Lijekovi i medicinski proizvodi, <https://zdravlje.gov.hr/UserDocsImages/2023%20OBJAVE/Informacije%20za%20nar>

- u%C4%8Ditelje%20klini%C4%8Dkih%20ispitivanja%20lijekova%20o%20dokumentac
iji%20koju%20je%20potrebno%20podnijeti%20Ministarstvu%20zdravstva%20putem
%20CTIS-a%20a%C5%BEurirano%2030.06.2023..pdf Stand 02.11.2023, 17:05 Uhr
- [36] Agencija za lijekove i medicinske proizvode, HALMED, <https://www.halmed.hr/O-HALMED-u/Usluge-i-cjenik/Cjenik-usluga-HALMED-a/> Stand 29.11.2023, 11:20 Uhr
- [37] Agencija za lijekove i medicinske proizvode, HALMED web ponude, <https://ponude.halmed.hr/> Stand 29.11.2023 11:40
- [38] State Agency of Medicines Republic of Latvia, Clinical Trials Regulation, <https://www.zva.gov.lv/en/industry/sponsors-clinical-trials/clinical-trials-regulation>
Stand 29.11.2023, 10:00 Uhr
- [39] State Agency of Medicines Republic of Latvia, <https://www.zva.gov.lv/en/legislation>
Stand 03.03.2024, 22:00 Uhr
- [40] Lietuvos Bioetikos Komitetas, Biomedicininiai tyrimai, <https://bioetika.lrv.lt/lt/biomedicininiai-tyrimai-2/leidimo-atlikti-klinikini-vaistinio-preparato-tyrima-ir-ar-esmini-klinikinio-vaistinio-preparato-tyrimo-pakeitima-isdavimas-pagal-reglamento-es-nr-5362014-reikalavimus/> Stand 25.11.2023, 22:10 Uhr
- [41] Comité National d'Ethique de la Recherche (CNER), Publications, <https://cner.gouvernement.lu/fr/publications.html> Stand 08.03.2023, 22:26 Uhr
- [42] <https://sante.public.lu/fr/support/plan.html> Stand 18.03.2023, 21:15 Uhr
- [43] Malta Medicines Authority (MMA), Clinical Trials, <https://medicinesauthority.gov.mt/clinicaltrialsa?l=1> Stand 04.03.2024, 13:55 Uhr
- [44] LEĠIŻLAZZJONI MALTA, Legal Notice 29 of 2009, <https://legislation.mt/eli/sl/458.54/eng/pdf> Stand 04.03.2024, 14:50 Uhr
- [45] LEĠIŻLAZZJONI MALTA, Legal Notice 427 of 2007, <https://legislation.mt/eli/ln/2007/427/eng/pdf> Stand 04.03.2024, 14:55 Uhr
- [46] Central Committee on Research Involving Human Subjects CCMO, Clinical trials with medicinal Products (CTR), Preparation (CTR),

- <https://english.ccmo.nl/investigators/clinical-trials-with-medicinal-products-ctr/preparation-ctr/research-dossier-part-ii> Stand 02.12.2023, 09:00 Uhr
- [47] Central Committee on Research Involving Human Subjects CCMO, <https://www.ccmo.nl/publicaties/richtlijnen/2023/08/04/ccmo-richtlijn-toetsing-geschiktheid-onderzoeksinstelling> Stand 03.12.2023, 22:00 Uhr
- [48] Dutch Clinical Research Foundation DCRF, <https://dcrfonline.nl/ectr-procedure-lokale-haalbaarheid/> Stand 03.12.2023, 15:00 Uhr
- [49] Leitfaden zu Informationen und Dienstleistungen aller Behörden, Overheid, Verordnung über die Versicherungspflicht für die medizinische Forschung am Menschen 2015, <https://wetten.overheid.nl/BWBR0035881/2015-07-01> Stand 03.12.2023, 21:30 Uhr
- [50] Central Committee on Research Involving Human Subjects CCMO, Rates for reviewing research with a medicinal product and research with a medical device, <https://english.ccmo.nl/investigators/rates-for-reviewing-research-with-a-medicinal-product-and-research-with-a-medical-device> Stand 18.02.2024, 21:40 Uhr
- [51] Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk – REK, https://rekportalen.no/#omrek/REK_KULMU Stand 13.12.2023, 11:03 Uhr
- [52] Legemiddelansvarsforeningen – LAF, https://laf.no/dt_front.aspx?m=8 Stand 13.12.2023, 12:40 Uhr
- [53] Norwegian Medical Products Agency, DMP, Fees for assessment of clinical trials and assessment of safety information, <https://www.dmp.no/en/approval-of-medicines/clinical-trials/application-for-clinical-trials/fees-for-assessment-of-clinical-trials-and-assessment-of-safety-information> Stand 22.02.2024, 21:50 Uhr
- [54] Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen BASG, Nationale Anforderungen und Empfehlungen, <https://www.basg.gv.at/gesundheitsberufe/klinische-studien/klinische-pruefungen-von-arzneimitteln-vo/nationale-anforderungen-und-empfehlungen> Stand 02.11.2023, 15:55 Uhr
- [55] Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen BASG, Gebührentarif, <https://www.basg.gv.at/ueber-uns/gebuehrentarif> Stand 17.02.2024, 22:25 Uhr

- [56] Comissão de Ética para a Investigação Clínica CEIC, <https://www.ceic.pt/regulamento-ec> 28.02.2024, 21:15 Uhr
- [57] Registo Nacional Estudos Clinicos, <https://www.rnec.pt/portugal> 28.02.2024, 21:55 Uhr
- [58] Agentia Nationala a Medicamentului si a Dispozitivelor Medicale din Romania, https://www.anm.ro/_/STUDII%20CLINICE/Ordin%203390-2022.pdf Stand 20.12.2023, 09:05 Uhr
- [59] Swedish Medical Products Agency, Läkemedelsverket, Apply for a clinical trial, <https://www.lakemedelsverket.se/en/permission-approval-and-control/clinical-trials/medicinal-products-for-human-use/clinical-trials-regulation-eu-536-2014/apply-for-clinical-trial-permit-according-to-regulation-536-2014#hmainbody6> Stand 03.11.2023, 10:05 Uhr
- [60] Swedish Medical Products Agency, Läkemedelsverket, Fees for clinical trials of medicinal products, <https://www.lakemedelsverket.se/en/permission-approval-and-control/clinical-trials/medicinal-products-for-human-use/fees#hmainbody1> Stand 23.02.2024, 16:40 Uhr
- [61] Biobank Sverige, <https://biobanksverige.se/forskning/klinisk-provning/> Stand 05.11.2023, 12:30 Uhr
- [62] Ministerstvo Zdravotnictva Slovenskej Republiky, Etická komisia pre klinické skúšanie, <https://www.health.gov.sk/?Eticka-komisia-pre-klinicke-skusanie> Stand 05.11.2023, 16:00 Uhr
- [63] Štátny ústav pre kontrolu liečiv SUKL, Requirements for texts: Subject Information and Informed Consent Form of Trial Subjects, https://www.sukl.sk/buxus/docs/Bezpecnost_liekov/Pokyny/MP_131-2021...NICKEHO_SKUSANIA%E2%80%9C.pdf Stand 05.11.2023, 16:30 Uhr
- [64] Rechtliches Informationsportal Slov-Lex, <https://www.slov-lex.sk/pravne-predpisy/SK/ZZ/1995/145/20230601.html> 28.02.2024, 22:30 Uhr
- [65] Legal Information System PIS, <http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=URED7938> Stand 09.12.2023, 10:00 Uhr

- [66] Legal Information System PIS, Tarif der Öffentlichen Agentur der Republik Slowenien für Arzneimittel und Medizinprodukte, <http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=TARI227> Stand 23.02.2024, 22:00 Uhr
- [67] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS, CTIS Guidance for Sponsors, Spain, Version 2, <https://www.aemps.gob.es/legislacion/espana/investigacionClinica/docs/CTIS-Guidance-v2-june.pdf> Stand 19.12.2023, 21:35 Uhr
- [68] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS, List of types of fees, <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/tasas/relaciontasas/> Stand 23.02.2024, 16:55 Uhr
- [69] Staatliches Institut für Arzneimittelkontrolle der Tschechischen Republik, SÚKL, KLH-CTIS-01, <https://www.sukl.eu/medicines/klh-ctis-01> Stand 05.11.2023, 20:30 Uhr
- [70] Staatliches Institut für Arzneimittelkontrolle der Tschechischen Republik, SÚKL, KLH-22 version 4, <https://www.sukl.eu/medicines/klh-22-version-4> Stand 05.11.2023, 22:00 Uhr
- [71] OGYEI - Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intéze, https://ogyei.gov.hu/benyujtando_dokumentumok Stand 06.11.2023, 08:00 Uhr
- [72] ETT-KFEB - Egészségügyi Tudományos Tanács-Klinikai Farmakológiai Etikai Bizottság, <https://ett.aeek.hu/kfeb/> Stand 06.11.2023, 14:00 Uhr
- [73] OGYEI - Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intéze, Fees, https://ogyei.gov.hu/fees_new_european_clinical_trial_legislation/ Stand 03.03.2024, 21:30 Uhr
- [74] Ministry of Health, Pharmaceutical Services, Clinical Trials, https://www.moh.gov.cy/moh/phs/phs.nsf/clinicaltrial_en/clinicaltrial_en?opendocument Stand 02.11.2023, 17:15 Uhr
- [75] Cyprus National Bioethics Committee, Application Forms, https://www.moh.gov.cy/moh/phs/phs.nsf/clinicaltrial_en/clinicaltrial_en?opendocument Stand 02.11.2023, 22:15 Uhr

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: CTIS-Ausschnitt der Darstellung einzelner Teile [6]

7

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Auszug aus der Besonderen Gebührenverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit für die individuell zurechenbaren Leistungen in seinem Zuständigkeitsbereich [16]. Gebühren welche für die Genehmigung klinischer Studie in der Bundesrepublik Deutschland anfallen 18

Tabelle 2: Auszug der Preisliste der Nationalen Agentur für Arzneimittel und medizinische Geräte Kroatiens (HALMED) [36] 42

Tabelle 3: Übersicht der in Malta anfallenden Gebühren für die Prüfung von Erstanträgen auf Genehmigung klinischer Studien 48

Tabelle 4: Übersicht der in Ungarn anfallenden Gebühren für die Prüfung von Erstanträgen auf Genehmigung klinischer Studien 77