

DURCHFÜHRUNGSVERORDNUNG (EU) 2022/20 DER KOMMISSION**vom 7. Januar 2022****zur Festlegung der Regeln für die Anwendung der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates im Zusammenhang mit den Vorschriften und Verfahren für die Zusammenarbeit der Mitgliedstaaten bei der Sicherheitsbeurteilung von klinischen Prüfungen****(Text von Bedeutung für den EWR)**

DIE EUROPÄISCHE KOMMISSION —

gestützt auf den Vertrag über die Arbeitsweise der Europäischen Union,

gestützt auf 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 ⁽¹⁾, insbesondere auf Artikel 44 Absatz 2,

in Erwägung nachstehender Gründe:

- (1) Mit der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 wurde der Rechtsrahmen für die Durchführung klinischer Prüfungen mit Humanarzneimitteln in der Union festgelegt, mit dem sichergestellt wird, dass die Rechte, die Sicherheit und das Wohlergehen der Prüfungsteilnehmer (im Folgenden „Teilnehmer“) geschützt werden und die gewonnenen Daten zuverlässig und belastbar sind. Obgleich die Gesamtverantwortung für die Sicherheit der Teilnehmer beim Sponsor der klinischen Prüfung liegt, wird diese durch die zusätzliche Aufsicht durch die Mitgliedstaaten gestärkt, unter anderem durch deren Zusammenarbeit bei der Bewertung der Sicherheit der Prüfpräparate.
- (2) Nach Artikel 42 und 43 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 ist vorgesehen, dass der Sponsor einer klinischen Prüfung alle mutmaßlichen unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen von Prüfpräparaten, die während dieser klinischen Prüfung auftreten, meldet und der Europäischen Arzneimittel-Agentur (im Folgenden „Agentur“) über die in Artikel 40 Absatz 1 der Verordnung genannte Datenbank jährliche Sicherheitsberichte übermittelt. Gemäß Artikel 44 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 leitet die Agentur die im Rahmen dieser Bestimmungen gemeldeten Informationen an die betroffenen Mitgliedstaaten weiter, die bei der Bewertung dieser Informationen zusammenarbeiten, wobei gegebenenfalls die zuständige Ethik-Kommission einbezogen wird.
- (3) Durch die Regelung der Zusammenarbeit zwischen den Mitgliedstaaten bei der Bewertung von Informationen und Berichten, die gemäß den Artikeln 42 und 43 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 übermittelt werden, wird ein Rahmen geschaffen, der zur Harmonisierung im Bereich der Sicherheit beiträgt und die Kontrolle über die Sicherheitsaufsicht in der Union stärkt. Dies sollte die Sicherheit der Teilnehmer in klinischen Prüfungen stärken und zu einer verbesserten Belastbarkeit der Daten im Hinblick auf das Sicherheitsprofil von Prüfpräparaten und ihre entsprechenden Wirkstoffe beitragen.
- (4) Die Aufsicht über die Sicherheit von Wirkstoffen, die als Prüfpräparate in klinischen Prüfungen verwendet werden, die nur in einem Mitgliedstaat genehmigt sind (mononationale Wirkstoffe), von Wirkstoffen in Prüfpräparaten, die als Vergleichspräparate einschließlich als Placebo verwendet werden, und von Wirkstoffen, die in Hilfspräparaten verwendet werden, sollte von dieser Verordnung nicht erfasst werden.
- (5) Um eine wirkungsvolle und effiziente Zusammenarbeit der Mitgliedstaaten bei der Bewertung von Informationen und Berichten sicherzustellen, die gemäß den Artikeln 42 und 43 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 übermittelt werden, sollte für jeden in Prüfpräparaten verwendeten Wirkstoff ein Mitgliedstaat ernannt werden, der die Informationen und Berichte bewertet (im Folgenden „die Sicherheit bewertender Mitgliedstaat“), wobei eine faire Verteilung der Arbeitsbelastung zwischen den Mitgliedstaaten sowie das vorhandene Fachwissen hinsichtlich des jeweiligen Wirkstoffs berücksichtigt werden.
- (6) Unter Berücksichtigung der erheblichen Ausfallrate von Wirkstoffen im Entwicklungslebenszyklus sowie der Tatsache, dass nur ein Anteil der Wirkstoffe in der Union als multinationale Wirkstoffe untersucht werden, sollten sicherheitsrelevante Informationen über einen mononationalen Wirkstoff vom berichterstattenden Mitgliedstaat bewertet werden. Diese Bewertungen des berichterstattenden Mitgliedstaats sollten auf eine Weise aufgezeichnet

⁽¹⁾ ABl. L 158 vom 27.5.2014, S. 1.

werden, die Transparenz sicherstellt und Kontinuität ermöglicht, falls ein ursprünglich mononationaler Wirkstoff zu einem multinationalen Wirkstoff wird, beispielsweise durch Ausdehnung der klinischen Prüfung auf einen anderen Mitgliedstaat oder in Fällen, in denen ein anderer Mitgliedstaat eine klinische Prüfung genehmigt hat, die denselben Wirkstoff umfasst. Sobald ein mononationaler Wirkstoff zu einem multinationalen Wirkstoff wird, sollte er einer koordinierten Sicherheitsbewertung unterzogen werden.

- (7) Die Auswahl des ersten die Sicherheit bewertenden Mitgliedstaats für einen der Zusammenarbeit auf dem Gebiet der Sicherheit unterliegenden Wirkstoff richtet sich nach dem in Artikel 5 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 genannten berichterstattenden Mitgliedstaat der ersten klinischen Prüfung, in der dieser Wirkstoff in der Union verwendet wird. Der berichterstattende Mitgliedstaat sollte den die Sicherheit bewertenden Mitgliedstaat auswählen, wenn mehr als ein Mitgliedstaat oder kein Mitgliedstaat Interesse daran äußert, die Rolle des die Sicherheit bewertenden Mitgliedstaats für einen Wirkstoff zu übernehmen.
- (8) Die Aufgaben im Zusammenhang mit der Sicherheitsbewertung sollten verhältnismäßig zwischen den Mitgliedstaaten verteilt werden. Die Arbeitsbelastung im Zusammenhang mit der Sicherheitsaufsicht über einen Wirkstoff kann unter anderem von den vorhandenen Kenntnissen über die Sicherheit des Wirkstoffs sowie von Risikoanpassungen bei der Häufigkeit der Prüfungen und dem Umfang der Bewertungen abhängen.
- (9) Um im Laufe der Zeit eine verhältnismäßige Arbeitsverteilung zwischen den Mitgliedstaaten sicherzustellen, sollte es möglich sein, die Rolle des die Sicherheit bewertenden Mitgliedstaats auf Antrag des ursprünglichen die Sicherheit bewertenden Mitgliedstaats zu übertragen, wenn der ursprüngliche die Sicherheit bewertende Mitgliedstaat in einer klinischen Prüfung, in der ein Wirkstoff eingesetzt ist, kein betroffener Mitgliedstaat mehr ist oder wenn die Arbeitsbelastung im Zusammenhang mit der Rolle des die Sicherheit bewertenden Mitgliedstaats verglichen mit der Arbeitsbelastung der anderen Mitgliedstaaten unverhältnismäßig hoch wird. Die Kontinuität der Sicherheitsbewertung muss jedoch während des Auswahlprozesses für einen neuen die Sicherheit bewertenden Mitgliedstaat zu jedem Zeitpunkt gewahrt bleiben.
- (10) Die Sicherheit bewertende Mitgliedstaaten sollten die Informationen bewerten, die gemäß den Artikeln 42 und 43 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 als mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen sowie im Rahmen der jährlichen Sicherheitsberichte übermittelt werden. Wenn bei diesen Bewertungen Sicherheitsbedenken auftreten, sollte der die Sicherheit bewertende Mitgliedstaat allgemeine Empfehlungen hinsichtlich der Sicherheit des Wirkstoffs für die berichterstattenden Mitgliedstaaten und die anderen Mitgliedstaaten ausarbeiten, die von klinischen Prüfungen unter Verwendung von Prüfpräparaten mit diesem Wirkstoff betroffen sind. So werden die relevanten berichterstattenden Mitgliedstaaten und die betroffenen Mitgliedstaaten in die Lage versetzt, geeignete und angemessene Korrekturmaßnahmen und andere Maßnahmen für die Verbesserung der Sicherheitsaufsicht in Bezug auf den Wirkstoff zu ergreifen, wenn dies notwendig ist.
- (11) Darüber hinaus können die berichterstattenden Mitgliedstaaten erwägen, die die Sicherheit bewertenden Mitgliedstaaten in die Bewertung von Anträgen auf wesentliche Änderungen der Referenzinformationen zur Sicherheit einzubeziehen, die gemäß Artikel 16 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 eingereicht werden. Wesentliche Änderungen der Referenzinformationen zur Sicherheit können die Festlegung der Erwartungswahrscheinlichkeit schwerwiegender Nebenwirkungen und damit die Meldung von mutmaßlichen unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen beeinflussen. Um die Erwartungswahrscheinlichkeit schwerwiegender Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einem Prüfpräparat zu ermitteln, ist daher ein harmonisierter Ansatz der Sicherheitsbewertung auf Grundlage eines gemeinsamen Referenzdokuments zu entwickeln. Der berichterstattende Mitgliedstaat und die betroffenen Mitgliedstaaten bleiben für die Bewertung aller wesentlichen Änderungen der Referenzinformationen zur Sicherheit verantwortlich.
- (12) Um die Aufsicht und Harmonisierung weiter zu verbessern und zu verhindern, dass verschiedene die Sicherheit bewertende Mitgliedstaaten verschiedene Prüfpräparate bewerten, die denselben Wirkstoff enthalten, sollte möglichst ein einziger die Sicherheit bewertender Mitgliedstaat die Sicherheit aller Prüfpräparate mit demselben Wirkstoff beurteilen, ungeachtet der Darreichungsform und der geprüften Dosierung oder Indikation und unabhängig davon, ob die Präparate in mehreren klinischen Prüfungen verwendet werden, die von denselben oder verschiedenen Sponsoren verwaltet werden. Mit einem derart koordinierten Vorgehen bei der Sicherheitsbewertung,

das am Wirkstoff anstelle des Prüfpräparats ansetzt, kann Doppelarbeit vermieden werden; gleichzeitig können den die Sicherheit bewertenden Mitgliedstaaten genügend Kontextinformationen für die Sicherheitsbewertung zur Verfügung gestellt werden. Dieses Vorgehen entspricht auch der relevanten Leitlinie ICH E2F zu regelmäßigen Sicherheitsberichten (Development Safety Update Report, DSUR) des Internationalen Rates für die Angleichung der technischen Anforderungen an die Zulassung von Humanarzneimitteln (International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use), die einen einzigen Sicherheitsbericht für einen Wirkstoff empfiehlt, um umfassende Analysen zu ermöglichen.

- (13) Hinsichtlich der Häufigkeit der Prüfung von Sicherheitsinformationen, des Ausmaßes der Bewertung und der Zeitvorgaben für Bewertung und Berichterstattung sollte ein risikobasierter Ansatz verfolgt werden. Risikoanpassungen sollten von den Kenntnissen über das Sicherheitsprofil des Wirkstoffs abhängig sein. Beispielsweise können Wirkstoffe, die bereits in der Union zugelassen sind, weniger häufig überprüft werden als Wirkstoffe ohne Zulassung.
- (14) Die Zusammenarbeit der Mitgliedstaaten bei der Bewertung der Sicherheit von Wirkstoffen, die als Prüfpräparate in klinischen Prüfungen eingesetzt werden, sollte durch von der Agentur verwaltete relevante Informationssysteme wie das Informationssystem für klinische Prüfungen (Clinical Trials Information System, CTIS), die EudraVigilance-Datenbank und das EU-Arzneimittelverzeichnis unterstützt werden. Dies würde eine Zusammenführung von Informationen über sowie die Zusammenarbeit bei Sicherheitsbewertungen von klinische(n) Prüfungen ermöglichen, was wiederum erheblich zur Verbesserung des Wissensstands im Bereich der Sicherheit von Arzneimitteln beitragen würde, deren Markteinführung in der EU geplant ist bzw. die bereits in der Union erhältlich sind.
- (15) Die Kommission sollte kontrollieren können, ob Mitgliedstaaten die Einhaltung der Vorschriften für die koordinierte Sicherheitsbewertung der in den Berichten zu mutmaßlichen unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen und in den jährlichen Sicherheitsberichten übermittelten Informationen ordnungsgemäß überwachen.
- (16) Die in dieser Verordnung vorgesehenen Maßnahmen entsprechen der Stellungnahme des durch die Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates^(?) eingeführten ständigen Ausschusses für Humanarzneimittel.
- (17) Diese Verordnung sollte ab demselben Zeitpunkt gelten wie die Verordnung (EU) Nr. 536/2014 —

HAT FOLGENDE VERORDNUNG ERLASSEN:

KAPITEL I

ALLGEMEINE BESTIMMUNGEN

Artikel 1

Gegenstand und Anwendungsbereich

- (1) In dieser Verordnung werden die Vorschriften für die Zusammenarbeit der Mitgliedstaaten in den folgenden Bereichen festgelegt:
 - a) Auswahl der die Sicherheit bewertenden Mitgliedstaaten gemäß Artikel 3;
 - b) Bewertung der übermittelten Informationen zu mutmaßlichen unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen und der in den jährlichen Sicherheitsberichten enthaltenen Informationen gemäß den Artikeln 6 und 7;
 - c) Entwicklung von Empfehlungen für die berichterstattenden Mitgliedstaaten gemäß Artikel 5 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 sowie für die betroffenen Mitgliedstaaten mit dem Ziel, Sicherheitsbedenken, die bei den unter Buchstabe b genannten Bewertungen entstehen, auszuräumen und Korrekturmaßnahmen und andere Maßnahmen für die Verbesserung der Sicherheitsaufsicht in Bezug auf den Wirkstoff vorzuschlagen;

^(?) Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67).

- d) Einbeziehung der die Sicherheit bewertenden Mitgliedstaaten in die Bewertung wesentlicher Änderungen der Referenzinformationen zur Sicherheit gemäß Artikel 5 Absatz 1 Buchstabe c und Artikel 9 Absatz 2 Buchstabe c;
- e) Koordination zwischen den berichterstattenden Mitgliedstaaten und den betroffenen Mitgliedstaaten bei der Umsetzung empfohlener Korrekturmaßnahmen und risikomindernder Maßnahmen gemäß Artikel 8;
- f) Zusammenarbeit zwischen die Sicherheit bewertenden Mitgliedstaaten, berichterstattenden Mitgliedstaaten und betroffenen Mitgliedstaaten bei klinischen Prüfungen unter Verwendung desselben Wirkstoffs gemäß den Artikeln 5, 8 und 9.

(2) Diese Verordnung gilt für alle Wirkstoffe in Prüfpräparaten für klinische Prüfungen, die gemäß Artikel 8 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 in mindestens zwei Mitgliedstaaten genehmigt wurden, unabhängig davon, ob die betreffende klinische Prüfung im Rahmen der genannten Verordnung oder zunächst gemäß der Richtlinie 2001/20/EG^(?) und anschließend gemäß der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 genehmigt wurde.

(3) Diese Verordnung gilt nicht für mononationale Wirkstoffe, Wirkstoffe in Prüfpräparaten, die als Vergleichspräparate einschließlich als Placebo verwendet werden, oder Wirkstoffe, die in Hilfspräparaten verwendet werden.

Artikel 2

Begriffsbestimmungen

(1) Für die Zwecke dieser Verordnung gelten die Begriffsbestimmungen für „Arzneimittel“, „Wirkstoff“ und „Nebenwirkung“, die in Artikel 1 Nummer 2, 3a bzw. 11 der Richtlinie 2001/83/EG festgelegt sind.

(2) Ferner bezeichnet im Sinne der vorliegenden Verordnung der Begriff

- a) „multinationale klinische Prüfung“ eine klinische Prüfung, für die der Sponsor ein Antragsdossier an mehr als einen Mitgliedstaat über das EU-Portal übermittelt hat;
- b) „Referenzinformationen zur Sicherheit“ die Sicherheitsinformationen, die in der jüngsten genehmigten Version des Dossiers für die klinische Prüfung enthalten sind, auf dessen Grundlage der Sponsor die Erwartungswahrscheinlichkeit einer Nebenwirkung bestimmt;
- c) „die Sicherheit bewertender Mitgliedstaat“ den Mitgliedstaat, der die gemäß Artikel 42 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 übermittelten Informationen zu mutmaßlichen unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen sowie die Informationen, die gemäß Artikel 43 der genannten Verordnung im jährlichen Sicherheitsbericht übermittelt werden, im Zusammenhang mit klinischen Prüfungen beurteilt, die Prüfpräparate mit demselben Wirkstoff umfassen, ungeachtet seiner Darreichungsform und der geprüften Dosierung oder Indikation und unabhängig davon, ob diese in einer oder mehreren klinischen Prüfungen verwendet werden, die von demselben oder verschiedenen Sponsoren verwaltet werden;
- d) „federführender die Sicherheit bewertender Mitgliedstaat“ den die Sicherheit bewertenden Mitgliedstaat, der die Sicherheitsbewertungen für verschiedene Wirkstoffe in einer klinischen Prüfung oder für mehrere klinische Prüfungen koordiniert, die von mehreren die Sicherheit bewertenden Mitgliedstaaten durchgeführt werden;
- e) „neuer der Zusammenarbeit auf dem Gebiet der Sicherheit unterliegender Wirkstoff“ einen Wirkstoff, der bisher nicht in einem Prüfpräparat in einer in der Union nach der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 genehmigten klinischen Prüfung verwendet wurde und daher keinem die Sicherheit bewertenden Mitgliedstaat zugewiesen ist;
- f) „Sicherheitsbedenken in Bezug auf ein Prüfpräparat“ die Informationen zur Sicherheit eines Prüfpräparats mit potenziell negativen Auswirkungen auf sein Nutzen-Risiko-Verhältnis oder Folgen für die öffentliche Gesundheit;

^(?) Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln (ABl. L 121 vom 1.5.2001, S. 34).

- g) „mononationaler Wirkstoff“ einen Wirkstoff, der in einem Prüfpräparat in (einer) klinischen Prüfung(en) verwendet wird, die in nur einem Mitgliedstaat genehmigt wurde(n);
- h) „multinationaler Wirkstoff“ einen Wirkstoff, der in einem Prüfpräparat in (einer) klinischen Prüfung(en) verwendet wird, die in mehr als einem Mitgliedstaat genehmigt wurde(n);
- i) „Überprüfung von mutmaßlichen unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen“ die systematische Feststellung von mutmaßlichen unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen, die eine Bewertung und anschließende Entscheidung darüber erfordern, ob eine Unterrichtung der berichterstattenden Mitgliedstaaten sowie der betroffenen Mitgliedstaaten erforderlich ist.

KAPITEL II

KOORDINIERTER SICHERHEITSBEWERTUNG

Artikel 3

Auswahl des die Sicherheit bewertenden Mitgliedstaats

- (1) Für jeden Wirkstoff, der für gemäß der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 in der Union genehmigte klinische Prüfungen verwendet wird, ist in jeder der nachstehenden Situationen ein die Sicherheit bewertender Mitgliedstaat auszuwählen:
- a) Der Sponsor übermittelt gemäß Artikel 5 oder 11 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 ein Antragsdossier zur Genehmigung einer klinischen Prüfung mit einem neuen der Zusammenarbeit auf dem Gebiet der Sicherheit unterliegenden Wirkstoff an mehr als einen Mitgliedstaat, und mindestens zwei Mitgliedstaaten genehmigen die entsprechende klinische Prüfung gemäß Artikel 8 der Verordnung.
 - b) Eine wesentliche Änderung, mit der ein neuer der Zusammenarbeit auf dem Gebiet der Sicherheit unterliegender Wirkstoff in eine klinische Prüfung aufgenommen wird, wird in mindestens zwei betroffenen Mitgliedstaaten gemäß Artikel 19 bzw. 23 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 genehmigt.
 - c) Ein mononationaler Wirkstoff wird zu einem multinationalen Wirkstoff.
- (2) In den in Absatz 1 Buchstabe a und b beschriebenen Situationen kann jeder Mitgliedstaat, unabhängig davon, ob er den unter diesen Buchstaben erwähnten Antrag erhalten hat, über die in Artikel 11 beschriebenen IT-Instrumente sein Interesse daran bekunden, ein die Sicherheit bewertender Mitgliedstaat zu werden. Dies muss innerhalb von sieben Tagen nach der Genehmigung der klinischen Prüfung oder der wesentlichen Änderung im zweiten betroffenen Mitgliedstaat erfolgen. Wenn mehr als ein Mitgliedstaat Interesse bekundet, wählt der berichterstattende Mitgliedstaat den die Sicherheit bewertenden Mitgliedstaat innerhalb von fünf Tagen nach Ablauf des im ersten Satz angegebenen siebentägigen Zeitraums aus, wobei das in den Mitgliedstaaten verfügbare Fachwissen über den Wirkstoff sowie eine ausgewogene Arbeitsteilung zwischen den Mitgliedstaaten zu berücksichtigen sind. Falls kein Mitgliedstaat Interesse bekundet, ernannt der berichterstattende Mitgliedstaat innerhalb von zwölf Tagen nach der Genehmigung der klinischen Prüfung oder der wesentlichen Änderung im zweiten betroffenen Mitgliedstaat den die Sicherheit bewertenden Mitgliedstaat unter allen betroffenen Mitgliedstaaten, wobei eine ausgewogene Arbeitsteilung zwischen den Staaten zu berücksichtigen ist.
- (3) Wenn die Genehmigung einer klinischen Prüfung oder einer wesentlichen Änderung durch Aufnahme eines neuen Wirkstoffs in eine klinische Prüfung einen Wirkstoff betrifft, für den bereits ein die Sicherheit bewertender Mitgliedstaat ernannt wurde, wird dieser die Sicherheit bewertende Mitgliedstaat auch als die Sicherheit bewertender Mitgliedstaat für die neue oder geänderte klinische Prüfung ernannt, unabhängig davon, ob der Antrag von demselben oder einem anderen Sponsor eingereicht wurde. Dies gilt auch, wenn der bereits ernannte die Sicherheit bewertende Mitgliedstaat i) kein im Rahmen der klinischen Prüfung betroffener Mitgliedstaat ist, ii) den Antrag auf die klinische Prüfung abgelehnt hat und iii) einen Antrag erhalten hat, der sich nur auf die in Teil I des Bewertungsberichts behandelten Aspekte nach Artikel 11 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 erstreckt, und iv) wenn die klinische Prüfung nicht mehr auf seinem Hoheitsgebiet stattfindet.
- (4) Wird ein Wirkstoff, der nicht in laufenden klinischen Prüfungen in der Union verwendet wird, dem jedoch in der Vergangenheit ein die Sicherheit bewertender Mitgliedstaat zugewiesen war, durch die Genehmigung einer neuen klinischen Prüfung oder einer wesentlichen Änderung einer klinischen Prüfung wieder eingeführt, wird dieser die Sicherheit bewertende Mitgliedstaat zum die Sicherheit bewertenden Mitgliedstaat für diesen Wirkstoff in der neuen oder geänderten klinischen Prüfung ernannt.

(5) Der berichterstattende Mitgliedstaat der klinischen Prüfung überprüft auf der Grundlage der Informationen, die gemäß Artikel 11 Absatz 3 Buchstabe b bereitgestellt wurden, ob für einen in Prüfpräparaten der klinischen Prüfung verwendeten Wirkstoff bereits ein die Sicherheit bewertender Mitgliedstaat ernannt wurde. Falls bereits ein die Sicherheit bewertender Mitgliedstaat für diesen Wirkstoff ausgewählt wurde, informiert der berichterstattende Mitgliedstaat ihn unmittelbar nach der Genehmigung der klinischen Prüfung durch mindestens einen betroffenen Mitgliedstaat gemäß Artikel 8 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 über die betreffende klinische Prüfung.

(6) In der in Absatz 1 Buchstabe c beschriebenen Situation unterrichtet der neue berichterstattende Mitgliedstaat gegebenenfalls den ursprünglichen berichterstattenden Mitgliedstaat. Der ursprüngliche berichterstattende Mitgliedstaat leitet das Auswahlverfahren für die Bestimmung des die Sicherheit bewertenden Mitgliedstaats gemäß Absatz 2 unverzüglich ein und wendet dieses an, sobald die klinische Prüfung im zweiten Mitgliedstaat genehmigt worden ist.

(7) Umfasst eine klinische Prüfung mehrere Prüfpräparate mit unterschiedlichen neuen der Zusammenarbeit auf dem Gebiet der Sicherheit unterliegenden Wirkstoffen, stellt der berichterstattende Mitgliedstaat sicher, dass ein die Sicherheit bewertender Mitgliedstaat für jeden neuen der Zusammenarbeit auf dem Gebiet der Sicherheit unterliegenden Wirkstoff in der betreffenden klinischen Prüfung ernannt wird.

(8) Spätestens zwölf Tage, nachdem die Genehmigung einer klinischen Prüfung, die einen neuen der Zusammenarbeit auf dem Gebiet der Sicherheit unterliegenden Wirkstoff umfasst, im zweiten Mitgliedstaat bekannt gegeben wurde, wird der die Sicherheit bewertende Mitgliedstaat dem Wirkstoff zugewiesen und die Identität des die Sicherheit bewertenden Mitgliedstaats vom berichterstattenden Mitgliedstaat registriert.

Artikel 4

Änderung des die Sicherheit bewertenden Mitgliedstaats

(1) Wenn der die Sicherheit eines Wirkstoffs bewertende Mitgliedstaat nicht mehr von der klinischen Prüfung, in der dieser Wirkstoff verwendet wird, betroffen ist oder wenn ein die Sicherheit bewertender Mitgliedstaat im Vergleich zu anderen Mitgliedstaaten eine unverhältnismäßig hohe Arbeitsbelastung hat, kann dieser die Sicherheit bewertende Mitgliedstaat das Verfahren für die Auswahl eines neuen die Sicherheit bewertenden Mitgliedstaats gemäß Artikel 3 Absatz 2 einleiten. Dieses Verfahren wird möglichst nach der Übermittlung des endgültigen Bewertungsberichts über den jährlichen Sicherheitsbericht durch den die Sicherheit bewertenden Mitgliedstaat eingeleitet.

Der die Sicherheit bewertende Mitgliedstaat, der das im ersten Unterabsatz beschriebene Verfahren einleitet, übernimmt die dem berichterstattenden Mitglied nach Artikel 3 Absatz 2 zugewiesenen Aufgaben.

(2) Jeder Mitgliedstaat kann jederzeit freiwillig die Rolle des die Sicherheit bewertenden Mitgliedstaats übernehmen, sofern der zuvor ernannte die Sicherheit bewertende Mitgliedstaat sein Einverständnis erklärt.

(3) Wird ein neuer die Sicherheit bewertender Mitgliedstaat gemäß Absatz 1 oder 2 ernannt, muss der zuvor ernannte die Sicherheit bewertende Mitgliedstaat dessen Identität unverzüglich für jede relevante klinische Prüfung in den in Artikel 11 genannten Informationssystemen registrieren.

(4) In den in den Absätzen 1 und 2 beschriebenen Situationen übt der zuvor ernannte die Sicherheit bewertende Mitgliedstaat seine Aufgaben weiter aus, bis alle endgültigen Sicherheitsbewertungsberichte und -aufzeichnungen, einschließlich des Bewertungsberichts über den letzten jährlichen Sicherheitsbericht, übermittelt wurden und der neue die Sicherheit bewertende Mitgliedstaat gemäß Absatz 3 in den in Artikel 11 genannten Informationssystemen registriert wurde.

(5) Abweichend von Absatz 4 kann der zuvor ernannte die Sicherheit bewertende Mitgliedstaat seine Zuständigkeiten sofort abgeben, ohne die laufenden Bewertungen abzuschließen und ohne die entsprechenden Bewertungsberichte und -aufzeichnungen zu übermitteln, sofern der neue die Sicherheit bewertende Mitgliedstaat sich damit einverstanden erklärt.

Artikel 5

Rolle und Aufgaben des die Sicherheit bewertenden Mitgliedstaats

- (1) Der die Sicherheit bewertende Mitgliedstaat erfüllt die folgenden Aufgaben im Zusammenhang mit dem ihm zugewiesenen Wirkstoff in Prüfpräparaten, die für in der Union genehmigte klinische Prüfungen verwendet werden:
- a) Prüfung und Bewertung von Informationen über alle mutmaßlichen unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen, die gemäß Artikel 42 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 in der EudraVigilance-Datenbank gemeldet werden, unabhängig davon, ob diese in Mitgliedstaaten oder Drittländern aufgetreten sind, sowie von Informationen, die in jährlichen Sicherheitsberichten enthalten sind, gemäß den Artikeln 6 und 7 und unter Verwendung eines risikobasierten Ansatzes;
 - b) Ermittlung von Sicherheitsbedenken in Bezug auf den Wirkstoff und das Prüfpräparat auf der Grundlage der unter Buchstabe a genannten Bewertungen;
 - c) auf Ersuchen des berichterstattenden Mitgliedstaats Unterstützung bei der Bewertung von Aspekten im Zusammenhang mit den im Erstantrag gemäß den Artikeln 5 und 11 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 oder in einem Antrag auf wesentliche Änderung gemäß Artikel 16 der genannten Verordnung enthaltenen Referenzinformationen zur Sicherheit;
 - d) Ersuchen der Sponsoren um fehlende oder zusätzliche Informationen, die für die Bewertungen oder für die Zusammenarbeit bei der Sicherheitsbewertung erforderlich sind;
 - e) Übermittlung von Bewertungsberichten und anderen Aufzeichnungen im Zusammenhang mit der Sicherheitsbewertung gemäß den Artikeln 6, 7 und 11, um sicherzustellen, dass alle berichterstattenden Mitgliedstaaten und betroffenen Mitgliedstaaten angemessene Informationen zu klinischen Prüfungen erhalten, in denen derselbe Wirkstoff verwendet wird;
 - f) Ausarbeitung und Übermittlung von Empfehlungen an die berichterstattenden Mitgliedstaaten und die betroffenen Mitgliedstaaten im Zusammenhang mit der Sicherheit des Wirkstoffs, damit gemäß Artikel 8 gegebenenfalls Korrekturmaßnahmen und andere Maßnahmen für die Verbesserung der Sicherheitsaufsicht in Bezug auf den Wirkstoff ergriffen werden können.
 - g) Unterstützung bei jeglichen zusätzlichen Sicherheitsfragen im Zusammenhang mit dem jeweiligen Wirkstoff, wenn diese von den berichterstattenden Mitgliedstaaten oder den betroffenen Mitgliedstaaten angefordert wird.
- (2) Der die Sicherheit bewertende Mitgliedstaat führt seine Aufgaben bis drei Monate nach Ablauf der letzten klinischen Prüfung mit dem Wirkstoff in allen betroffenen Mitgliedstaaten aus. Er übermittelt unverzüglich den endgültigen Bewertungsbericht über den letzten jährlichen Sicherheitsbericht für den Wirkstoff.
- (3) Die zuständige Ethik-Kommission wird in die vom die Sicherheit bewertenden Mitgliedstaat durchgeführten Sicherheitsbewertungen einbezogen, wenn die nationalen Rechtsvorschriften des die Sicherheit bewertenden Mitgliedstaats dies vorsehen.

Artikel 6

Prüfung und Bewertung von mutmaßlichen unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen

- (1) Die Prüfung der EudraVigilance-Datenbank gemäß Artikel 5 Absatz 1 Buchstabe a muss mindestens einmal innerhalb von 15 Kalendertagen erfolgen.
- (2) Bei Prüfpräparaten, die in der Union zugelassen sind, kann der die Sicherheit bewertende Mitgliedstaat die Häufigkeit der Prüfung gemäß Absatz 1 auf mindestens einmal innerhalb von 30 Kalendertagen verringern.
- (3) Wenn der Wissensstand in Bezug auf das Sicherheitsprofil des Wirkstoffs oder der Grad der Abweichung der Verwendung des Wirkstoffs von der normalen klinischen Praxis dies erfordern, ist der die Sicherheit bewertende Mitgliedstaat zu einer höheren Häufigkeit der Prüfung verpflichtet, als in Absatz 1 und 2 festgelegt. Der die Sicherheit bewertende Mitgliedstaat gibt das Ergebnis und das Datum der Prüfung in die in Artikel 11 genannten Informationssysteme ein.

(4) Falls bei der Prüfung von gemeldeten mutmaßlichen unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen Bedenken hinsichtlich der Sicherheit des Wirkstoffs auftreten, muss der die Sicherheit bewertende Mitgliedstaat:

- a) die Informationen über die mutmaßlichen unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen bewerten und so schnell wie möglich, spätestens jedoch 15 Tage nach der Prüfung, eine Erstbewertung übermitteln;
- b) die Erstbewertung möglichst schnell aktualisieren, sobald zusätzliche vom Sponsor bereitgestellte Informationen gemäß Artikel 42 Absatz 2 der Verordnung von (EU) Nr. 536/2014 oder gemäß Artikel 5 Absatz 1 Buchstabe d dieser Verordnung verfügbar sind;
- c) allen berichterstattenden Mitgliedstaaten und allen von den klinischen Prüfungen unter Verwendung des jeweiligen Wirkstoffs betroffenen Mitgliedstaaten die ermittelten Sicherheitsbedenken in Bezug auf ein Prüfpräparat unverzüglich mitteilen.

Die Übermittlung und Freigabe der Bewertung gemäß den Buchstaben a und b sowie die Mitteilung gemäß Buchstabe c erfolgen über die in Artikel 11 genannten Informationssysteme.

(5) Der die Sicherheit bewertende Mitgliedstaat erhöht das Ausmaß und verkürzt die Fristen der Bewertung gemäß Absatz 4, wenn das Sicherheitsrisiko für die Teilnehmer an einer klinischen Prüfung dies erfordert.

(6) Wenn im Rahmen der Bewertung von mutmaßlichen unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen zusätzliche Informationen gemäß Artikel 5 Absatz 1 Buchstabe d angefordert werden und der Sponsor den Eingang des Ersuchens um Informationen nicht i) bis zur vom die Sicherheit bewertenden Mitgliedstaat gesetzten Frist oder ii) innerhalb von sieben Tagen nach Versenden des Ersuchens bestätigt, wobei der spätere Zeitpunkt maßgebend ist, teilt der die Sicherheit bewertende Mitgliedstaat dies allen berichterstattenden Mitgliedstaaten und von einer klinischen Prüfung unter Verwendung des Wirkstoffs betroffenen Mitgliedstaaten mit und fordert diese zur Erwägung von Korrekturmaßnahmen gemäß Artikel 77 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 auf.

(7) Erachtet der die Sicherheit bewertende Mitgliedstaat auf der Grundlage seiner Bewertungen dies als notwendig, übermittelt er allgemeine Empfehlungen im Zusammenhang mit der Sicherheit des Wirkstoffs an die berichterstattenden Mitgliedstaaten und die betroffenen Mitgliedstaaten, die diese in die Lage versetzen, Korrekturmaßnahmen und andere Maßnahmen für die Verbesserung der Sicherheitsaufsicht in Bezug auf den Wirkstoff zu ergreifen.

Artikel 7

Bewertung der jährlichen Sicherheitsberichte

- (1) Bei der Bewertung der jährlichen Sicherheitsberichte muss der die Sicherheit bewertende Mitgliedstaat:
 - a) die Informationen in allen jährlichen Sicherheitsberichten in Bezug auf die Verwendung des Wirkstoffs in klinischen Prüfungen, die in der Union genehmigt wurden, bewerten, ungeachtet der Darreichungsform und der geprüften Dosierung oder Indikation und unabhängig davon, ob die Präparate in mehreren klinischen Prüfungen verwendet werden, die von verschiedenen Sponsoren verwaltet werden;
 - b) Sponsoren um zusätzliche Informationen gemäß Artikel 5 Absatz 1 Buchstabe d ersuchen und deren Antworten beurteilen. Wenn ein Sponsor die Informationen nicht innerhalb der im Ersuchen gesetzten Frist bereitstellt, informiert der die Sicherheit bewertende Mitgliedstaat die relevanten berichterstattenden Mitgliedstaaten und die betroffenen Mitgliedstaaten und fordert sie zur Erwägung von Korrekturmaßnahmen gemäß Artikel 77 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 auf;
 - c) den endgültigen Bewertungsbericht innerhalb von 42 Tagen nach Übermittlung des letzten jährlichen Sicherheitsberichts oder innerhalb von maximal 84 Tagen seit Übermittlung des letzten jährlichen Sicherheitsberichts, wenn gemäß Buchstabe b zusätzliche Informationen angefordert wurden, an die in Artikel 11 genannten Informationssysteme übermitteln;
 - d) erforderlichenfalls auf alle Sicherheitsbedenken eingehen, die während der Bewertung ermittelt wurden, Empfehlungen für Korrekturmaßnahmen und andere Maßnahmen für die Verbesserung der Sicherheitsaufsicht in Bezug auf den Wirkstoff entwickeln und diese den berichterstattenden Mitgliedstaaten und den betroffenen Mitgliedstaaten mitteilen.

(2) Der die Sicherheit bewertende Mitgliedstaat kann den Umfang der in Absatz 1 genannten Bewertung erweitern und deren Fristen verkürzen, wenn das Sicherheitsrisiko für die Teilnehmer an einer klinischen Prüfung dies erfordert. In dieser Bewertung berücksichtigt der die Sicherheit bewertende Mitgliedstaat den Zulassungsstatus des Prüfpräparats oder des Wirkstoffs, den Stand des Wissens über das Sicherheitsprofil des Wirkstoffs sowie den Grad der Abweichung der Verwendung des Wirkstoffs von der normalen klinischen Praxis.

(3) Abweichend von Absatz 1 gilt: Wenn der Sponsor einen einzigen jährlichen Sicherheitsbericht spezifisch für eine einzige klinische Prüfung unter Verwendung mehrerer Prüfpräparate gemäß Artikel 43 Absatz 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 übermittelt, wird dieser jährliche Sicherheitsbericht vom berichterstattenden Mitgliedstaat für diese spezifische klinische Prüfung bewertet. Auf Ersuchen des berichterstattenden Mitgliedstaats unterstützen die die Sicherheit bewertenden Mitgliedstaaten hinsichtlich der in diesen Prüfpräparaten enthaltenen Wirkstoffe den berichterstattenden Mitgliedstaat bei dieser Bewertung. Der berichterstattende Mitgliedstaat übermittelt einen endgültigen Bewertungsbericht an die in Artikel 11 genannten Informationssysteme. Falls erforderlich, teilt er den betroffenen Mitgliedstaaten sowie jedem verantwortlichen die Sicherheit bewertenden Mitgliedstaat Sicherheitsbedenken in Bezug auf den/die in den betroffenen Prüfpräparaten enthaltenen Wirkstoff(e) mit.

Artikel 8

Empfehlungen für Korrekturmaßnahmen und andere Maßnahmen für die Verbesserung der Sicherheitsaufsicht in Bezug auf den Wirkstoff

(1) Ermittelt der die Sicherheit bewertende Mitgliedstaat Sicherheitsbedenken in Bezug auf den Wirkstoff aus anderen Quellen als der Prüfung und Bewertung gemäß den Artikeln 6 und 7, kann er Empfehlungen für Korrekturmaßnahmen und andere risikomindernde Maßnahmen für die Verbesserung der Sicherheitsaufsicht an die berichterstattenden Mitgliedstaaten und die betroffenen Mitgliedstaaten übermitteln.

(2) Nach einer Empfehlung gemäß Artikel 6 Absatz 7, Artikel 7 Absatz 1 Buchstabe d bzw. Absatz 1 dieses Artikels sollten die über die klinischen Prüfungen unter Verwendung des Wirkstoffs berichterstattenden Mitgliedstaaten die im Zusammenhang mit diesen klinischen Prüfungen zu ergreifenden Maßnahmen mit den betroffenen Mitgliedstaaten koordinieren.

(3) Betroffene Mitgliedstaaten können zu jedem Zeitpunkt in ihrem Hoheitsgebiet Korrekturmaßnahmen und andere Maßnahmen für die Verbesserung der Sicherheitsaufsicht gemäß Artikel 77 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 in Bezug auf den Wirkstoff ergreifen.

Artikel 9

Rolle der betroffenen Mitgliedstaaten und der berichterstattenden Mitgliedstaaten bei der koordinierten Sicherheitsbewertung

(1) Die berichterstattenden Mitgliedstaaten und die betroffenen Mitgliedstaaten:

- a) unterstützen den die Sicherheit bewertenden Mitgliedstaat bei der koordinierten Sicherheitsbewertung und haben die Möglichkeit, die Bewertungen zu kommentieren und entsprechende Fragen zu stellen;
- b) berücksichtigen gebührend die Sicherheitsbedenken in Bezug auf ein Prüfpräparat und die Empfehlungen des die Sicherheit bewertenden Mitgliedstaats gemäß Artikel 8 Absatz 2 im Kontext der in ihrem Hoheitsgebiet genehmigten klinischen Prüfung(en);
- c) unterrichten den die Sicherheit bewertenden Mitgliedstaat über alle relevanten Sicherheitsbedenken in Bezug auf den Wirkstoff.

(2) Berichterstattende Mitgliedstaaten:

- a) informieren die ernannten die Sicherheit bewertenden Mitgliedstaaten über die Genehmigung einer neuen klinischen Prüfung mit demselben Wirkstoff;
- b) überprüfen, ob es bereits einen die Sicherheit bewertenden Mitgliedstaat gibt, der für einen in einer klinischen Prüfung verwendeten Wirkstoff zuständig ist; ist dies nicht der Fall, leiten sie ein Auswahlverfahren gemäß Artikel 3 Absatz 2 ein und führen dies durch. Um die Kontinuität von Sicherheitsbewertungen zu jedem Zeitpunkt sicherzustellen, übernimmt der berichterstattende Mitgliedstaat während des Auswahlprozesses die Aufgaben des die Sicherheit bewertenden Mitgliedstaats;

- c) können den die Sicherheit bewertenden Mitgliedstaat um Unterstützung bei der Bewertung von Änderungen an den Referenzinformationen zur Sicherheit gemäß Artikel 5 Absatz 1 Buchstabe c ersuchen, wenn der die Sicherheit bewertende Mitgliedstaat kein von der klinischen Prüfung betroffener Mitgliedstaat ist.
- (3) Die Mitgliedstaaten entwickeln gemeinsam einen Leitfaden zur guten Praxis, der die detaillierten Verfahren für die Zusammenarbeit auf dem Gebiet der Sicherheit einschließlich der entsprechenden Zeitvorgaben und des Inhalts der Bewertungsberichte umfasst.
- (4) Die Mitgliedstaaten können die Sicherheitsüberwachung und -aufsicht in Bezug auf den Wirkstoff für verschiedene klinische Prüfungen übergreifend koordinieren und erleichtern.

Artikel 10

Federführender die Sicherheit bewertender Mitgliedstaat

- (1) Wenn für die Sicherheitsbewertung die Mitwirkung mehrerer die Sicherheit bewertender Mitgliedstaaten erforderlich ist, können diese einvernehmlich einen federführenden die Sicherheit bewertenden Mitgliedstaat ernennen.
- (2) Der federführende die Sicherheit bewertende Mitgliedstaat ist für die Koordination der Sicherheitsbewertungen verantwortlich, die von den die Sicherheit bewertenden Mitgliedstaaten für einen Wirkstoff oder eine pharmakologische Wirkstoffklasse vorgenommen werden. Koordinierte Sicherheitsbewertungen durch mehrere die Sicherheit bewertende Mitgliedstaaten folgen den standardmäßigen Prüfungs- und Bewertungsfristen, die in den Artikeln 6 und 7 dargelegt sind.

KAPITEL III

VERSCHIEDENE BESTIMMUNGEN

Artikel 11

Informationssysteme zur Unterstützung der Zusammenarbeit bei der Sicherheitsbewertung

- (1) In ihrer Rolle als Verwalterin der EudraVigilance-Datenbank, des Informationssystems für klinische Prüfungen (CTIS) und des EU-Arzneimittelverzeichnisses stellt die Agentur die Informationssysteme zur Unterstützung der Zusammenarbeit bei der Sicherheitsbewertung bereit, die die in Absatz 3 dargelegten Funktionen umfassen.
- (2) Die Agentur, die Kommission und die Mitgliedstaaten werten die verfügbare Informationssystem-Unterstützung regelmäßig mindestens einmal jährlich aus; die Ergebnisse sind bei der Pflege und Aktualisierung der in Absatz 1 genannten Informationssysteme auf angemessene Weise zu berücksichtigen.
- (3) Die entwickelten Funktionen müssen:
- a) leicht durchsuchbare Listen von Wirkstoffen in Prüfpräparaten für klinische Prüfungen unterstützen, die gemäß der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 in Mitgliedstaaten genehmigt wurden;
 - b) die Aufzeichnung der die Sicherheit bewertenden Mitgliedstaaten über einen bestimmten Wirkstoff in Prüfpräparaten ermöglichen und die Namen früherer die Sicherheit bewertender Mitgliedstaaten speichern können, wenn ein neuer die Sicherheit bewertender Mitgliedstaat für denselben Wirkstoff ernannt wird;
 - c) leicht durchsuchbare Listen unterschiedlicher Wirkstoffe unterstützen, die in Prüfpräparaten für klinische Prüfungen enthalten sind, einschließlich der Identität der verantwortlichen die Sicherheit bewertenden Mitgliedstaaten bei multinationalen Wirkstoffen bzw. bei mononationalen Wirkstoffen der berichterstattenden Mitgliedstaaten;
 - d) die rückverfolgbare Aufzeichnung und Speicherung der Beurteilungen von Informationen ermöglichen, die in Berichten zu mutmaßlichen unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen und in jährlichen Sicherheitsberichten übermittelt wurden;

- e) allen Mitgliedstaaten Zugriff auf jährliche Sicherheitsberichte, Berichte zu mutmaßlichen unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen und die Bewertungen ermöglichen, die unter Buchstabe d genannt sind;
- f) die Kommunikation zwischen Mitgliedstaaten sowie Mitgliedstaaten und Sponsoren ermöglichen;
- g) darauf hinweisen, wenn ein jährlicher Sicherheitsbericht überfällig ist;
- h) die Prüfung von mutmaßlichen unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen einschließlich der Bereitstellung vordefinierter Berichte unterstützen;
- i) die Zusammenarbeit zwischen Mitgliedstaaten bei der Bewertung von Änderungen an den Referenzinformationen zur Sicherheit unterstützen, wo dies erforderlich ist.

(4) Alle für die Sicherheitsbewertung relevanten Dokumente zu klinischen Prüfungen werden den die Sicherheit bewertenden Mitgliedstaaten zur Verfügung gestellt, unabhängig davon, ob sie ein von der klinischen Prüfung betroffener Mitgliedstaat sind.

(5) Gemeinsam mit den Mitgliedstaaten und der Kommission entwickelt die Agentur die Informationssysteme, um das Auswahl- und Neuauswahlverfahren des die Sicherheit bewertenden Mitgliedstaats gemäß den Artikeln 3 und 4 zu unterstützen; dies erfolgt bis zum Ende der in Artikel 98 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 festgelegten Übergangsperiode.

(6) Klinische Prüfungen unter Verwendung desselben Wirkstoffs werden in den in Absatz 1 genannten Informationssystemen mithilfe des EU-Wirkstoffcodes gemäß Artikel 81 Absatz 3 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 kenntlich gemacht.

Artikel 12

Rolle der Koordinations- und Beratungsgruppe für klinische Prüfungen bei der koordinierten Sicherheitsbewertung

(1) Die gemäß Artikel 83 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 benannten Kontaktstellen übermitteln innerhalb der Koordinations- und Beratungsgruppe für klinische Prüfungen alle Bedenken im Zusammenhang mit der Funktionsweise der koordinierten Sicherheitsbewertungen, über die sie von ihren benennenden Mitgliedstaaten, den die Sicherheit bewertenden Mitgliedstaaten oder der Öffentlichkeit in Kenntnis gesetzt werden.

(2) Die Koordinations- und Beratungsgruppe für klinische Prüfungen untersucht Bedenken in Bezug auf das Funktionieren der koordinierten Sicherheitsbewertung und trägt ihnen rechtzeitig Rechnung.

Artikel 13

Kontrollen durch die Union

Die Kommission kann Kontrollen durch die Union gemäß Artikel 79 Absatz 1 Buchstabe a der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 durchführen, um zu überprüfen, ob ein Mitgliedstaat die Einhaltung der Vorschriften für die koordinierte Sicherheitsbewertung ordnungsgemäß überwacht, die in Artikel 44 Absatz 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 und in dieser Verordnung festgelegt sind.

KAPITEL IV

SCHLUSSBESTIMMUNGEN

Artikel 14

Gebühren

Die Mitgliedstaaten können gemäß Artikel 86 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 für die Durchführung von Tätigkeiten im Zusammenhang mit der Sicherheitsbewertung als die Sicherheit bewertender Mitgliedstaat Gebühren erheben und geringere Gebühren für nichtkommerzielle klinische Prüfungen festlegen.

*Artikel 15***Inkrafttreten**

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

Sie gilt ab dem 31. Januar 2022.

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

Brüssel, den 7. Januar 2022

Für die Kommission
Die Präsidentin
Ursula VON DER LEYEN
