

**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**

DAS EUROPÄISCHE PARLAMENT UND DER RAT  
DER EUROPÄISCHEN UNION —

gestützt auf den Vertrag zur Gründung der Europäischen Gemeinschaft, insbesondere auf Artikel 95,

auf Vorschlag der Kommission <sup>(1)</sup>,

nach Stellungnahme des Wirtschafts- und Sozialausschusses <sup>(2)</sup>,

gemäß dem Verfahren des Artikels 251 des Vertrags <sup>(3)</sup>,

in Erwägung nachstehender Gründe:

(1) Nach der Richtlinie 65/65/EWG des Rates vom 26. Januar 1965 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneimittel <sup>(4)</sup> sind zusammen mit den Anträgen auf Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels Unterlagen mit Angaben und Nachweisen für die Ergebnisse der mit dem Erzeugnis durchgeführten Versuche und klinischen Prüfungen vorzulegen. Die Richtlinie 75/318/EWG des Rates vom 20. Mai 1975 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die analytischen, toxikologisch-pharmakologischen und ärztlichen oder klinischen Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Arzneimitteln <sup>(5)</sup> legt einheitliche Vorschriften für die Zusammenstellung und Aufmachung der Unterlagen fest.

(2) Die anerkannten Grundsätze für die Durchführung klinischer Prüfungen am Menschen stützen sich auf den Schutz der Menschenrechte und der Würde des Menschen im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin, wie beispielsweise in der Erklärung von Helsinki in der Fassung von 1996 ausgeführt wird. Der Schutz der Prüfungsteilnehmer wird durch eine Risikobewertung auf der Grundlage der Ergebnisse toxikologischer Untersuchungen vor Beginn jeder klinischen Prüfung, der Prüfungen der Ethik-Kommissionen und der zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten sowie durch die Bestimmungen zum Schutz persönlicher Daten sichergestellt.

(3) Personen, die nicht rechtswirksam in eine klinische Prüfung einwilligen können, sollten besonders geschützt werden. Es ist Aufgabe der Mitgliedstaaten, entsprechende Bestimmungen zu erlassen. Diese Personen dürfen nicht in klinische Studien einbezogen werden, wenn dieselben Erkenntnisse auch durch klinische Prüfungen mit einwilligungsfähigen Personen gewonnen werden können. Diese Personen sollten in der Regel nur dann in klinische Studien einbezogen werden, wenn die begründete Annahme besteht, dass die Verabreichung des Arzneimittels einen unmittelbaren Nutzen für den betroffenen Patienten hat, der die Risiken überwiegt. Aber gerade bei Kindern ist es notwendig, klinische Studien durchzuführen, um die Behandlung dieser Bevölkerungsgruppe zu verbessern. Kinder bilden eine besonders schutzbedürftige Bevölkerungsgruppe. Sie unterscheiden sich in ihrer Entwicklung sowie physiologisch und psychologisch von Erwachsenen, so dass zum Wohle dieser Bevölkerungsgruppe Forschungen wichtig sind, die Alter und Entwicklungsstand berücksichtigen. Arzneimittel für Kinder, einschließlich Impfstoffe, müssen vor einer allgemeinen Anwendung wissenschaftlich getestet werden. Dies kann nur dadurch erreicht werden, dass Arzneimittel, die bei Kindern von erheblichem klinischen Wert sein können, eingehend geprüft werden. Die dafür erforderlichen klinischen Studien sollten unter optimalem Schutz der Prüfungsteilnehmer stattfinden. Daher ist es notwendig, Kriterien zum Schutz von Kindern bei klinischen Prüfungen festzulegen.

(4) Bei sonstigen nichteinwilligungsfähigen Personen, z. B. Demenzkranken, psychiatrischen Patienten usw., sollte die Einbeziehung in klinische Prüfungen noch restriktiver erfolgen. Zu prüfende Arzneimittel dürfen an diese Personen nur verabreicht werden, wenn die begründete Annahme besteht, dass der direkte Nutzen für die betroffenen Patienten die Risiken überwiegt. In diesen Fällen ist vor der Teilnahme an jedweder klinischen Prüfung ferner die schriftliche Einwilligung des gesetzlichen Vertreters des Patienten, die in Absprache mit dem behandelnden Arzt erteilt wird, einzuholen.

(5) Der Begriff des gesetzlichen Vertreters bezieht sich auf geltendes nationales Recht und kann daher natürliche oder juristische Personen, eine durch nationales Recht vorgesehene Behörde und/oder Stelle umfassen.

(6) Um einen optimalen Gesundheitsschutz zu erzielen, werden weder in der Gemeinschaft noch in Drittländern überholte oder wiederholte Versuche durchgeführt. Die Harmonisierung technischer Anforderungen für die

<sup>(1)</sup> ABl. C 306 vom 8.10.1997, S. 9, und ABl. C 161 vom 8.6.1999, S. 5.

<sup>(2)</sup> ABl. C 95 vom 30.3.1998, S. 1.

<sup>(3)</sup> Stellungnahme des Europäischen Parlaments vom 17. November 1998 (AbI. C 379 vom 7.12.1998, S. 27), Gemeinsamer Standpunkt des Rates vom 20. Juli 2000 (AbI. C 300 vom 20.10.2000, S. 32) und Beschluss des Europäischen Parlaments vom 12. Dezember 2000 (noch nicht im Amtsblatt veröffentlicht). Beschluss des Rates vom 26. Februar 2001.

<sup>(4)</sup> ABl. 22 vom 9.2.1965, S. 1/65. Richtlinie zuletzt geändert durch die Richtlinie 93/39/EWG (AbI. L 214 vom 24.8.1993, S. 22).

<sup>(5)</sup> ABl. L 147 vom 9.6.1975, S. 1. Richtlinie zuletzt geändert durch die Richtlinie 1999/83/EG der Kommission (AbI. L 243 vom 15.9.1999, S. 9).

- Entwicklung von Arzneimitteln sollte daher durch geeignete Gremien, wie die Internationale Harmonisierungskonferenz, erfolgen.
- (7) Arzneimittel, die unter Teil A des Anhangs der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 des Rates vom 22. Juli 1993 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Schaffung einer Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln <sup>(1)</sup> fallen und zu denen auch für die Gen- und Zelltherapie bestimmte Erzeugnisse zählen, müssen im Hinblick auf die Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen durch die Kommission unter Einbeziehung des Ausschusses für Arzneispezialitäten von der Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln (nachfolgend „Agentur“ genannt) wissenschaftlich geprüft werden. Der Ausschuss kann im Laufe der Beurteilung umfassende Informationen über die Ergebnisse und folglich die Art der klinischen Prüfung, auf deren Grundlage eine Zulassung beantragt wird, fordern und vom Antragsteller sogar ergänzende klinische Prüfungen verlangen. Deshalb sollten Bestimmungen vorgesehen werden, die es der Agentur ermöglichen, über sämtliche Informationen über die Durchführung klinischer Prüfungen mit solchen Arzneimitteln zu verfügen.
- (8) Dadurch, dass für jeden betroffenen Mitgliedstaat nur eine einzige Stellungnahme abgegeben wird, verringert sich die Zeit, die bis zum Beginn einer Prüfung verstreicht, ohne dass das Wohlergehen der Prüfungsteilnehmer gefährdet wird, wobei nicht ausgeschlossen ist, dass die Prüfung in bestimmten Prüfstellen abgelehnt wird.
- (9) Die Mitgliedstaaten, in denen die klinische Prüfung stattfindet, sollten über den Inhalt, den Beginn und die Beendigung dieser klinischen Prüfung informiert sein. Über diese Informationen sollten auch alle anderen Mitgliedstaaten verfügen. Deshalb sollte eine europäische Datenbank geschaffen werden, in der diese Angaben unter Einhaltung der Vertraulichkeitsregelungen gesammelt werden.
- (10) Bei klinischen Prüfungen handelt es sich um komplexe Tätigkeiten, die in der Regel länger als ein Jahr dauern und sich sogar über mehrere Jahre erstrecken können; meist sind zahlreiche Personen und verschiedene Prüfstellen beteiligt, die sich häufig in verschiedenen Mitgliedstaaten befinden. Die derzeitigen Praktiken in den Mitgliedstaaten weisen erhebliche Unterschiede im Hinblick auf die Modalitäten für den Beginn und die Durchführung und vor allem im Hinblick auf die Anforderungen an die klinischen Prüfungen auf. Deshalb treten Verzögerungen und Komplikationen auf, die eine wirkungsvolle Durchführung in der Gemeinschaft behindern. Die Verwaltungsvorschriften über diese Prüfungen sollten daher vereinfacht und harmonisiert werden, indem ein eindeutiges, transparentes Verfahren eingeführt und günstige Voraussetzungen für eine effiziente Koordinierung der klinischen Prüfungen durch die betreffenden Stellen in der Gemeinschaft geschaffen werden.
- (11) In der Regel sollte eine implizite Genehmigung vorgesehen werden, d. h., falls ein positives Votum der Ethik-Kommission vorliegt und die zuständige Behörde innerhalb einer bestimmten Frist keine Einwände erhebt, sollte mit den klinischen Prüfungen begonnen werden können. In Ausnahmefällen bei besonders schwierigen Fragestellungen sollte jedoch eine explizite schriftliche Genehmigung erforderlich sein.
- (12) Für die Prüfpräparate sollten die Anforderungen der guten Herstellungspraxis gelten.
- (13) Es sollten besondere Vorschriften für die Etikettierung dieser Prüfpräparate vorgesehen werden.
- (14) Nichtkommerzielle klinische Prüfungen, die von Wissenschaftlern ohne Beteiligung der pharmazeutischen Industrie durchgeführt werden, können einen hohen Nutzen für die betroffenen Patienten haben. Daher sollte die Richtlinie die besondere Situation der Prüfungen berücksichtigen, deren Konzept keine besondere Herstellung oder Verpackung erfordert, falls diese Prüfungen mit Arzneimitteln, für die im Sinne der Richtlinie 65/65/EWG eine Genehmigung für das Inverkehrbringen erteilt wurde und die gemäß den Vorschriften der Richtlinien 75/319/EWG und 91/356/EWG hergestellt oder importiert wurden, durchgeführt werden, und zwar bei Patienten mit denselben Merkmalen wie die, die von dem in der Genehmigung für das Inverkehrbringen genannten Anwendungsgebiet abgedeckt sind. Die Kennzeichnung der Prüfpräparate für derartige Prüfungen sollte den vereinfachten Bestimmungen unterliegen, die in den Leitlinien über gute Herstellungspraxis bei Prüfpräparaten und in der Richtlinie 91/356/EWG niedergelegt sind.
- (15) Die Beteiligung von Personen an klinischen Prüfungen lässt sich nur dann rechtfertigen, wenn geprüft ist, ob die Anforderungen der guten klinischen Praxis eingehalten werden, und wenn die Daten, Informationen und Unterlagen daraufhin kontrolliert worden sind, dass sie ordnungsgemäß erstellt, aufgezeichnet und wiedergegeben wurden.
- (16) Die Prüfungsteilnehmer müssen darin einwilligen, dass bei Inspektionen durch die zuständigen Behörden und dazu ermächtigten Personen ihre persönliche Daten geprüft werden, wobei diese jedoch als streng vertraulich behandelt und nicht der Allgemeinheit zugänglich gemacht werden.
- (17) Die Richtlinie 95/46/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 24. Oktober 1995 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten und zum freien Datenverkehr <sup>(2)</sup> bleibt von dieser Richtlinie unberührt.
- (18) Ferner muss für die Überwachung von während der klinischen Prüfungen auftretenden Nebenwirkungen gesorgt werden. Dabei sind gemeinschaftliche Überwachungsverfahren (im Sinne der Pharmakovigilanz) anzuwenden, um die sofortige Einstellung einer klinischen Prüfung sicherzustellen, sofern ein nicht hinnehmbares Risiko besteht.

<sup>(1)</sup> ABl. L 214 vom 24.8.1993, S. 1. Geändert durch die Verordnung (EG) Nr. 649/98 der Kommission (AbL. L 88 vom 24.3.1998, S. 7).

<sup>(2)</sup> ABl. L 281 vom 23.11.1995, S. 31.

(19) Die zur Durchführung dieser Richtlinie erforderlichen Maßnahmen sollten gemäß dem Beschluss 1999/468/EG des Rates vom 28. Juni 1999 zur Festlegung der Modalitäten für die Ausübung der der Kommission übertragenen Durchführungsbefugnisse<sup>(1)</sup> erlassen werden —

HABEN FOLGENDE RICHTLINIE ERLASSEN:

### Artikel 1

#### Geltungsbereich

(1) Diese Richtlinie enthält, insbesondere im Hinblick auf die Anwendung der guten klinischen Praxis, spezifische Vorschriften für die Durchführung von klinischen Prüfungen, einschließlich multizentrischer klinischer Prüfungen, die an Menschen mit Arzneimitteln gemäß der Definition in Artikel 1 der Richtlinie 65/65/EWG vorgenommen werden. Nicht-interventionelle Prüfungen fallen nicht unter diese Richtlinie.

(2) Die gute klinische Praxis umfasst einen Katalog international anerkannter ethischer und wissenschaftlicher Qualitätsanforderungen, die bei der Planung, Durchführung und Aufzeichnung klinischer Prüfungen an Menschen sowie der Berichterstattung über diese Prüfungen eingehalten werden müssen. Die Einhaltung dieser Praxis gewährleistet, dass die Rechte, die Sicherheit und das Wohlergehen der Teilnehmer an klinischen Prüfungen geschützt werden und dass die Ergebnisse der klinischen Prüfungen glaubwürdig sind.

(3) Die Grundsätze der guten klinischen Praxis und die ausführlichen Leitlinien, die diesen Grundsätzen entsprechen, werden nach dem Verfahren des Artikels 21 Absatz 2 angenommen und gegebenenfalls überarbeitet, um dem technischen und wissenschaftlichen Fortschritt Rechnung zu tragen.

Die Kommission veröffentlicht diese ausführlichen Leitlinien.

(4) Bei allen klinischen Prüfungen, einschließlich der Bioverfügbarkeits- und Bioäquivalenzstudien, erfolgen die Planung, Durchführung und Berichterstattung im Einklang mit den Grundsätzen der guten klinischen Praxis.

### Artikel 2

#### Begriffsbestimmungen

Im Sinne dieser Richtlinie bedeutet der Begriff:

a) „Klinische Prüfung“ jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, um klinische, pharmakologische und/oder sonstige pharmakodynamische Wirkungen von Prüfpräparaten zu erforschen oder nachzuweisen und/oder jede Nebenwirkung von Prüfpräparaten festzustellen und/oder die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel und die Ausscheidung von Prüfpräparaten zu untersuchen, mit dem Ziel, sich von deren Unbedenklichkeit und/oder Wirksamkeit zu überzeugen.

Dies umfasst klinische Prüfungen, die in einer oder mehreren Prüfstellen in einem oder mehreren Mitgliedstaaten durchgeführt werden.

b) „Multizentrische klinische Prüfung“ eine nach einem einzigen Prüfplan durchgeführte klinische Prüfung, die in mehr als einer Prüfstelle erfolgt und daher von mehr als einem Prüfer vorgenommen wird, wobei die Prüfstellen sich in einem einzigen Mitgliedstaat, in mehreren Mitgliedstaaten und/oder in Mitgliedstaaten und Drittländern befinden können.

c) „Nicht-interventionelle Prüfung“ eine Untersuchung, in deren Rahmen die betreffenden Arzneimittel auf übliche Weise unter den in der Genehmigung für das Inverkehrbringen genannten Bedingungen verordnet werden. Die Anwendung einer bestimmten Behandlungsstrategie auf den Patienten wird nicht im Voraus in einem Prüfplan festgelegt, sie fällt unter die übliche Praxis, und die Entscheidung zur Verordnung des Arzneimittels ist klar von der Entscheidung getrennt, einen Patienten in eine Untersuchung einzubeziehen. Auf die Patienten darf kein zusätzliches Diagnose- oder Überwachungsverfahren Anwendung finden, und zur Analyse der gesammelten Daten werden epidemiologische Methoden angewandt.

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

e) „Sponsor“ Person, Unternehmen, Institution oder Organisation, die bzw. das die Verantwortung für die Einleitung, das Management und/oder die Finanzierung einer klinischen Prüfung übernimmt.

f) „Prüfer“ einen Arzt oder eine Person, die einen Beruf ausübt, der in den Mitgliedstaaten für Forschungsarbeiten wegen des wissenschaftlichen Hintergrunds und der erforderlichen Erfahrungen in der Patientenbetreuung anerkannt ist. Der Prüfer ist für die Durchführung der klinischen Prüfung in einer Prüfstelle verantwortlich. Wird eine Prüfung in einer Prüfstelle von einem Team vorgenommen, so ist der Prüfer der verantwortliche Leiter des Teams und kann als Hauptprüfer bezeichnet werden.

g) „Prüferinformation“ eine Zusammenstellung der für die Untersuchungen mit Prüfpräparaten am Menschen relevanten klinischen und nichtklinischen Daten über die betreffenden Präparate.

h) „Prüfplan“ Unterlagen, in denen Zielsetzung(en), Planung, Methodik, statistische Überlegungen und Organisation einer Prüfung beschrieben sind. Der Begriff „Prüfplan“ bezieht sich auf den Prüfplan an sich sowie auf seine nachfolgenden Fassungen und Änderungen.

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

<sup>(1)</sup> ABl. L 184 vom 17.7.1999, S. 23.

- j) „Einwilligung nach Aufklärung“ Entscheidung über die Teilnahme an einer klinischen Prüfung, die in Schriftform abgefasst, datiert und unterschrieben werden muss und nach ordnungsgemäßer Unterrichtung über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken der Prüfung und nach Erhalt einer entsprechenden Dokumentation freiwillig von einer Person, die ihre Einwilligung geben kann, oder aber, wenn die Person hierzu nicht in der Lage ist, von ihrem gesetzlichen Vertreter getroffen wird. Kann die betreffende Person nicht schreiben, so kann in Ausnahmefällen entsprechend den einzelstaatlichen Rechtsvorschriften eine mündliche Einwilligung in Anwesenheit von mindestens einem Zeugen erteilt werden.
- k) „Ethik-Kommission“ ein unabhängiges Gremium in einem Mitgliedstaat, das sich aus im Gesundheitswesen und in nichtmedizinischen Bereichen tätigen Personen zusammensetzt und dessen Aufgabe es ist, den Schutz der Rechte, die Sicherheit und das Wohlergehen von an einer klinischen Prüfung teilnehmenden Personen zu sichern und diesbezüglich Vertrauen der Öffentlichkeit zu schaffen, indem es unter anderem zu dem Prüfplan, der Eignung der Prüfer und der Angemessenheit der Einrichtungen sowie zu den Methoden, die zur Unterrichtung der Prüfungsteilnehmer und zur Erlangung ihrer Einwilligung nach Aufklärung benutzt werden, und zu dem dabei verwendeten Informationsmaterial Stellung nimmt.
- l) „Inspektion“ offiziell von einer zuständigen Behörde durchgeführte Überprüfung von Unterlagen, Einrichtungen, Aufzeichnungen, Qualitätssicherungssystemen und allen sonstigen Ressourcen, die nach Ansicht der zuständigen Behörde im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung stehen und die sich in der Prüfstelle, in den Einrichtungen des Sponsors und/oder des Auftragsforschungsinstituts oder in sonstigen Einrichtungen befinden können, die nach dem Dafürhalten der zuständigen Behörde inspiziert werden sollten.
- m) „Unerwünschtes Ereignis“ jedes schädliche Vorkommnis, das einem Patienten oder einem Prüfungsteilnehmer widerfährt, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, und das nicht unbedingt in kausalem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht.
- n) „Nebenwirkung“ jede schädliche und unbeabsichtigte Reaktion auf ein Prüfpräparat in jeglicher Dosierung.
- o) „Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis oder schwerwiegende Nebenwirkung“ unerwünschtes Ereignis oder Nebenwirkung, das bzw. die unabhängig von der Dosis tödlich oder lebensbedrohend ist, eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht, zu einer bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung oder Invalidität führt oder eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hat.
- p) „Unerwartete Nebenwirkung“ eine unerwünschte Wirkung, die nach Art oder Schweregrad aufgrund der vorliegenden Produktinformation (z. B. Prüferinformation für ein nicht zugelassenes Prüfpräparat oder Merkblatt in der Zusammenfassung der Produkteigenschaften für ein zugelassenes Produkt) nicht zu erwarten ist.

## Artikel 3

**Schutz von Prüfungsteilnehmern**

- (1) Diese Richtlinie berührt nicht etwaige Maßnahmen, die in den Mitgliedstaaten zum Schutz von Prüfungsteilnehmern getroffen werden, wenn diese Bestimmungen eine größere Tragweite als die der vorliegenden Richtlinie haben und sofern sie mit den darin vorgesehenen Verfahren und Fristen im Einklang stehen. Die Mitgliedstaaten erlassen, sofern noch nicht vorhanden, detaillierte Regelungen zum Schutz nichteinwilligungsfähiger Personen vor Missbrauch.
- (2) Eine klinische Prüfung darf nur durchgeführt werden, wenn insbesondere
- die vorhersehbaren Risiken und Nachteile gegenüber dem Nutzen für den Prüfungsteilnehmer und für andere gegenwärtige und zukünftige Patienten abgewogen worden sind. Eine klinische Prüfung darf nur beginnen, wenn eine Ethik-Kommission und/oder die zuständige Behörde zu der Schlussfolgerung kommt, dass der erwartete therapeutische Nutzen und der Nutzen für die öffentliche Gesundheit die Risiken überwiegen, und nur fortgeführt werden, wenn die Einhaltung dieser Anforderung ständig überwacht wird;
  - der Prüfungsteilnehmer, oder wenn dieser seine Einwilligung nach Aufklärung nicht erteilen kann, dessen gesetzlicher Vertreter Gelegenheit hatte, sich in einem vorherigen Gespräch mit dem Prüfer oder einem Mitglied des Prüfungsteams ein Bild von den Zielen der Prüfung, ihren Risiken und Nachteilen und den Bedingungen ihrer Durchführung zu machen, und er außerdem über sein Recht informiert wurde, seine Teilnahme an der Prüfung jederzeit zu beenden;
  - das Recht des Prüfungsteilnehmers auf körperliche und geistige Unversehrtheit sowie das Recht des Prüfungsteilnehmers auf Achtung der Privatsphäre und auf den Schutz der ihn betreffenden Daten entsprechend der Richtlinie 95/46/EG gewährleistet werden;
  - der Prüfungsteilnehmer oder, wenn dieser seine Einwilligung nach Aufklärung nicht erteilen kann, dessen gesetzlicher Vertreter seine schriftliche Einwilligung gegeben hat, nachdem er über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken der klinischen Prüfung aufgeklärt und beraten worden ist. Kann die betreffende Person nicht schreiben, so kann in Ausnahmefällen entsprechend den einzelstaatlichen Rechtsvorschriften eine mündliche Einwilligung in Anwesenheit von mindestens einem Zeugen erteilt werden;
  - der Prüfungsteilnehmer durch Widerruf der Einwilligung nach Aufklärung seine Teilnahme an der klinischen Prüfung jederzeit beenden kann, ohne dass ihm daraus Nachteile entstehen;
  - Vorschriften über Versicherung oder Schadenersatz zur Deckung der Haftung des Prüfers und des Sponsors bestehen.
- (3) Für die medizinische Versorgung eines Prüfungsteilnehmers und die medizinischen Entscheidungen in Bezug auf denselben ist ein angemessen qualifizierter Arzt oder gegebenenfalls ein angemessen qualifizierter Zahnarzt verantwortlich.
- (4) Dem Prüfungsteilnehmer steht eine Kontaktstelle zur Verfügung, bei der er weitere Informationen einholen kann.

## Artikel 4

**Minderjährige als Prüfungsteilnehmer**

Zusätzlich zu allen relevanten Einschränkungen darf eine klinische Prüfung an Minderjährigen nur durchgeführt werden, wenn

- a) die nach Aufklärung erteilte Einwilligung der Eltern oder des gesetzlichen Vertreters vorliegt. Die Einwilligung muss dem mutmaßlichen Willen des Minderjährigen entsprechen und kann jederzeit widerrufen werden, ohne dass dem Minderjährigen dadurch Nachteile entstehen;
- b) der Minderjährige von pädagogisch erfahrenem Personal eine seiner Fähigkeit, dies zu begreifen, entsprechende Aufklärung über die Prüfung, die Risiken und den Nutzen erhalten hat;
- c) der von einem Minderjährigen, der sich eine eigene Meinung bilden kann und die erhaltenen Informationen zu beurteilen weiß, ausdrücklich geäußerte Wunsch, nicht an der klinischen Prüfung teilzunehmen oder sie zu irgendeinem Zeitpunkt zu beenden, vom Prüfer und gegebenenfalls vom Hauptprüfer berücksichtigt wird;
- d) keine Anreize oder finanzielle Vergünstigungen mit Ausnahme einer Entschädigung gewährt werden;
- e) die klinische Prüfung für die Patientengruppe mit einem direkten Nutzen verbunden ist und nur dann, wenn derartige Forschungen für die Validierung von Daten, die bei klinischen Prüfungen an zur Einwilligung nach Aufklärung fähigen Personen oder mittels anderer Forschungsmethoden gewonnen wurden, unbedingt erforderlich sind. Außerdem müssen sich derartige Forschungen unmittelbar auf einen klinischen Zustand beziehen, unter dem der betroffene Minderjährige leidet, oder ihrem Wesen nach nur an Minderjährigen durchgeführt werden können;
- f) die einschlägigen wissenschaftlichen Leitlinien der Agentur befolgt wurden;
- g) die klinischen Prüfungen so geplant sind, dass sie unter Berücksichtigung der Erkrankung und des Entwicklungsstadiums mit möglichst wenig Schmerzen, Beschwerden, Angst und anderen vorhersehbaren Risiken verbunden sind; sowohl die Risikoschwelle als auch der Belastungsgrad müssen eigens definiert und ständig überprüft werden;
- h) der Prüfplan von einer Ethik-Kommission, die über Kenntnisse auf dem Gebiet der Kinderheilkunde verfügt oder die sich in klinischen, ethischen und psychosozialen Fragen auf dem Gebiet der Kinderheilkunde beraten ließ, befürwortet wurde; und
- i) die Interessen des Patienten stets über den Interessen der Wissenschaft und der Gesellschaft stehen.

## Artikel 5

**Nichteinwilligungsfähige Erwachsene als Prüfungsteilnehmer**

Bei anderen Personen, die nicht in der Lage sind, eine rechtswirksame Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen, gelten alle relevanten Anforderungen, die für einwilligungsfähige Personen aufgeführt sind. Zusätzlich zu diesen Anforderungen ist die Einbeziehung von nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen, die vor Eintritt der Unfähigkeit zur Einwilligung ihre Einwilligung nicht erteilt oder verweigert haben, in eine klinische Prüfung nur dann möglich, wenn

- a) die Einwilligung nach Aufklärung des gesetzlichen Vertreters eingeholt wurde; die Einwilligung muss dem mutmaßlichen Willen des Prüfungsteilnehmers entsprechen und kann jederzeit widerrufen werden, ohne dass dem Prüfungsteilnehmer dadurch Nachteile entstehen;
- b) die Person, die nicht in der Lage ist, eine rechtswirksame Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen, je nach ihrer Fähigkeit, dies zu begreifen, Informationen hinsichtlich der Prüfung, der Risiken und des Nutzens erhalten hat;
- c) der von einem Teilnehmer, der sich eine eigene Meinung bilden kann und die erhaltenen Informationen zu beurteilen weiß, ausdrücklich geäußerte Wunsch, nicht an der klinischen Prüfung teilzunehmen oder sie zu irgendeinem Zeitpunkt zu beenden, vom Prüfer und gegebenenfalls vom Hauptprüfer berücksichtigt wird;
- d) keine Anreize oder finanzielle Vergünstigungen mit Ausnahme einer Entschädigung gewährt werden;
- e) derartige Forschungen für die Bestätigung von Daten, die bei klinischen Prüfungen an zur Einwilligung nach Aufklärung fähigen Personen oder mittels anderer Forschungsmethoden gewonnen wurden, unbedingt erforderlich sind und sich unmittelbar auf einen lebensbedrohlichen oder sehr geschwächten klinischen Zustand beziehen, in dem sich der betreffende nichteinwilligungsfähige Erwachsene befindet;
- f) die klinischen Prüfungen so geplant sind, dass sie unter Berücksichtigung der Erkrankung und des Entwicklungsstadiums mit möglichst wenig Schmerzen, Beschwerden, Angst und anderen vorhersehbaren Risiken verbunden sind; sowohl die Risikoschwelle als auch der Belastungsgrad müssen eigens definiert und ständig überprüft werden;
- g) der Prüfplan von einer Ethik-Kommission, die über Kenntnisse auf dem Gebiet der betreffenden Krankheit und in Bezug auf die betroffene Patientengruppe verfügt oder die sich in klinischen, ethischen und psychosozialen Fragen auf dem Gebiet der betreffenden Erkrankung und in Bezug auf die betroffene Patientengruppe beraten ließ, befürwortet wurde;
- h) die Interessen des Patienten immer denen der Wissenschaft und der Gesellschaft vorgehen; und
- i) die begründete Erwartung besteht, dass die Verabreichung des Prüfpräparats einen Nutzen für den betroffenen Patienten hat, der die Risiken überwiegt oder keinerlei Risiken mit sich bringt.

## Artikel 6

**Ethik-Kommission**

- (1) Die Mitgliedstaaten ergreifen mit Blick auf die Durchführung klinischer Prüfungen die erforderlichen Maßnahmen, um Ethik-Kommissionen einzurichten und diesen ihre Arbeit zu ermöglichen.
- (2) Die Ethik-Kommission muss ihre Stellungnahme vor Beginn der klinischen Prüfung, zu der sie befasst wurde, abgeben.
- (3) Die Ethik-Kommission berücksichtigt bei der Ausarbeitung ihrer Stellungnahme insbesondere:
  - a) die Relevanz der klinischen Prüfung und ihrer Planung,
  - b) die Angemessenheit der in Artikel 3 Absatz 2 Buchstabe a) vorgeschriebenen Bewertung des erwarteten Nutzens und der erwarteten Risiken und die Begründetheit der Schlussfolgerungen,

- c) den Prüfplan,
- d) die Eignung des Prüfers und seiner Mitarbeiter,
- e) die Prüferinformation,
- f) die Qualität der Einrichtungen,
- g) die Angemessenheit und Vollständigkeit der zu erteilenden schriftlichen Auskünfte sowie das Verfahren im Hinblick auf die Einwilligung nach Aufklärung und die Rechtfertigung für die Forschung an Personen, die zur Einwilligung nach Aufklärung nicht in der Lage sind, was die spezifischen in Artikel 3 niedergelegten Einschränkungen anbelangt,
- h) die Vorschriften für Wiedergutmachung oder Entschädigung bei Schäden oder Todesfällen, die auf die klinische Prüfung zurückzuführen sind,
- i) jede Art von Versicherung oder Schadenersatz zur Deckung der Haftung des Prüfers und des Sponsors,
- j) die Beträge und die Modalitäten für die etwaige Vergütung oder Entschädigung für Prüfer und Prüfungsteilnehmer und die einschlägigen Elemente jedes zwischen dem Sponsor und der Prüfstelle vorgesehenen Vertrags,
- k) die Modalitäten für die Auswahl der Prüfungsteilnehmer.

(4) Ungeachtet dieses Artikels kann ein Mitgliedstaat beschließen, die von ihm für die Zwecke des Artikels 9 benannte zuständige Behörde zu beauftragen, die in Absatz 3 Buchstaben h), i) und j) des vorliegenden Artikels genannten Elemente zu prüfen und hierzu eine Stellungnahme abzugeben.

Wendet ein Mitgliedstaat diese Bestimmung an, so unterrichtet er darüber die Kommission, die anderen Mitgliedstaaten und die Agentur.

(5) Die Ethik-Kommission übermittelt dem Antragsteller und der zuständigen Behörde des betreffenden Mitgliedstaats innerhalb von höchstens 60 Tagen nach Eingang des ordnungsgemäßen Antrags ihre mit Gründen versehene Stellungnahme.

(6) Während der Prüfung des Antrags auf eine Stellungnahme kann die Ethik-Kommission nur ein einziges Mal zusätzliche Informationen zu den vom Antragsteller bereits vorgelegten Informationen anfordern. Die in Absatz 5 vorgesehene Frist wird bis zum Eingang der zusätzlichen Informationen ausgesetzt.

(7) Eine Verlängerung der 60-Tage-Frist nach Absatz 5 darf nicht eingeräumt werden, es sei denn, es handelt sich um Prüfungen im Zusammenhang mit Arzneimitteln für Gentherapie oder somatische Zelltherapie oder mit allen Arzneimitteln mit genetisch veränderten Organismen, bei denen eine Verlängerung des Zeitraums um höchstens 30 Tage zulässig ist. Bei diesen Produkten kann diese 90-Tage-Frist um weitere 90 Tage nach Konsultation einer Gruppe oder eines Ausschusses gemäß den Regelungen und Verfahren der Mitgliedstaaten verlängert werden. Im Falle der xenogenen Zelltherapie gibt es keine zeitliche Begrenzung für den Genehmigungszeitraum.

## Artikel 7

### Einzigste Stellungnahme

Für multizentrische klinische Prüfungen im Hoheitsgebiet eines einzigen Mitgliedstaats legen die Mitgliedstaaten ein Verfahren fest, wonach für den betreffenden Mitgliedstaat ungeachtet der Anzahl der Ethik-Kommissionen eine einzige Stellungnahme abgegeben wird.

Bei multizentrischen klinischen Prüfungen, die zugleich in mehreren Mitgliedstaaten durchgeführt werden, wird für jeden der betroffenen Mitgliedstaaten jeweils eine einzige Stellungnahme einer Ethik-Kommission abgegeben.

## Artikel 8

### Ausführliche Anleitungen

In Konsultationen mit den Mitgliedstaaten und den betreffenden Parteien erstellt und veröffentlicht die Kommission ausführliche Anleitungen für die Antragstellung und die Unterlagen, die mit dem Antrag auf Stellungnahme der Ethik-Kommission vorzulegen sind — insbesondere im Hinblick auf die den Prüfungsteilnehmern vorzulegenden Informationen — sowie für geeignete Garantien zum Schutz persönlicher Daten.

## Artikel 9

### Beginn einer klinischen Prüfung

(1) Die Mitgliedstaaten ergreifen die erforderlichen Maßnahmen, damit der Beginn einer klinischen Prüfung nach dem Verfahren dieses Artikels verläuft.

Der Sponsor kann mit der klinischen Prüfung erst beginnen, wenn die Ethik-Kommission eine befürwortende Stellungnahme abgegeben hat und sofern die zuständige Behörde des betreffenden Mitgliedstaats dem Sponsor keine mit Gründen versehenen Einwände übermittelt hat. Diese Beschlussfassungsverfahren können je nach Wunsch des Sponsors gleichzeitig oder nicht gleichzeitig durchgeführt werden.

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

(3) Übermittelt die zuständige Behörde des Mitgliedstaats dem Sponsor mit Gründen versehene Einwände, kann dieser ein einziges Mal den Antrag gemäß Absatz 2 inhaltlich ändern, um die vorgebrachten Einwände zu berücksichtigen. Ändert der Sponsor den Antrag nicht entsprechend ab, gilt dieser als abgelehnt, und die klinische Prüfung kann nicht beginnen.

(4) Die Prüfung eines ordnungsgemäßen Genehmigungsantrags durch die gemäß Absatz 2 zuständige Behörde muss so schnell wie möglich abgeschlossen werden und darf nicht länger als 60 Tage dauern. Die Mitgliedstaaten können in ihrem Zuständigkeitsbereich eine kürzere Frist als 60 Tage festlegen, wenn dies der bisherigen Praxis entspricht. Die zuständige Behörde kann jedoch dem Sponsor vor Ende dieser Frist mitteilen, dass sie keinen Grund für eine Nichtakzeptanz hat.

Eine weitere Verlängerung der Frist nach Unterabsatz 1 darf nicht eingeräumt werden, es sei denn, es handelt sich um Prüfungen im Zusammenhang mit den in Absatz 6 aufgeführten Arzneimitteln, für die eine Verlängerung der Frist um höchstens 30 Tage zulässig ist. Bei diesen Produkten kann diese 90-Tage-Frist um weitere 90 Tage nach Konsultation einer Gruppe oder eines Ausschusses gemäß den Regelungen und Verfahren der Mitgliedstaaten verlängert werden. Für xenogene Zelltherapie gibt es keine zeitliche Begrenzung für den Genehmigungszeitraum.

(5) Unbeschadet des Absatzes 6 kann jedoch bei Arzneimitteln, die keine Genehmigung für das Inverkehrbringen im Sinne der Richtlinie 65/65/EWG haben und die unter Teil A des Anhangs der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 fallen, und bei anderen Arzneimitteln mit besonderen Merkmalen wie Arzneimitteln, deren aktive Substanz(en) ein biologisches Produkt menschlichen oder tierischen Ursprungs ist (sind) oder biologische Bestandteile menschlichen oder tierischen Ursprungs enthält (enthalten) oder die zu ihrer Herstellung derartige Bestandteile erfordern, vor Beginn der klinischen Prüfungen eine schriftliche Genehmigung verlangt werden.

(6) Einer schriftlichen Genehmigung vor Beginn der Prüfung unterliegen klinische Prüfungen im Zusammenhang mit Arzneimitteln für Gentherapie, somatische Zelltherapie, einschließlich der xenogenen Zelltherapie, sowie mit allen Arzneimitteln, die genetisch veränderte Organismen enthalten. Es dürfen keine Gentherapieprüfungen durchgeführt werden, die zu einer Veränderung der genetischen Keimbahnidentität der Prüfungsteilnehmer führen.

(7) Die Genehmigung wird unbeschadet der Anwendung der Richtlinie 90/219/EWG des Rates vom 23. April 1990 über die Anwendung genetisch veränderter Mikroorganismen in geschlossenen Systemen<sup>(1)</sup> und der Richtlinie 90/220/EWG des Rates vom 23. April 1990 über die absichtliche Freisetzung genetisch veränderter Organismen in die Umwelt<sup>(2)</sup> erteilt.

(8) In Konsultation mit den Mitgliedstaaten erstellt und veröffentlicht die Kommission ausführliche Anleitungen für

- a) die Vorlage und den Inhalt des Antrags gemäß Absatz 2 sowie für die mit dem Antrag vorzulegenden Unterlagen in Bezug auf Qualität und Herstellung des Prüfpräparats, die toxikologischen und pharmakologischen Prüfungen, den Prüfplan und die klinischen Angaben zum Prüfpräparat, einschließlich der Prüferinformation,
- b) die Vorlage und den Inhalt des in Artikel 10 Buchstabe a) genannten Änderungsvorschlags im Zusammenhang mit signifikanten Änderungen am Prüfplan,
- c) die Mitteilung bei Abschluss der klinischen Prüfung.

#### Artikel 10

##### Durchführung einer klinischen Prüfung

Die Durchführung einer klinischen Prüfung kann nach folgendem Verfahren geändert werden.

<sup>(1)</sup> ABl. L 117 vom 8.5.1990, S. 1. Richtlinie zuletzt geändert durch die Richtlinie 98/81/EG (ABl. L 330 vom 5.12.1998, S. 13).

<sup>(2)</sup> ABl. L 117 vom 8.5.1990, S. 15. Richtlinie zuletzt geändert durch die Richtlinie 97/35/EG der Kommission (ABl. L 169 vom 27.6.1997, S. 72).

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

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

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

- b) Unbeschadet des Buchstabens a) ergreift der Sponsor sowie der Prüfer unter bestimmten Umständen, insbesondere bei jeglichem neuen Umstand betreffend den Ablauf der Prüfung oder die Entwicklung eines Prüfpräparats, der die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer beeinträchtigen kann, die dringend gebotenen Sicherheitsmaßnahmen, um die Prüfungsteilnehmer vor unmittelbarer Gefahr zu schützen. Der Sponsor unterrichtet unverzüglich die zuständigen Behörden über diese neuen Umstände und die getroffenen Maßnahmen und sorgt dafür, dass gleichzeitig die Ethik-Kommission unterrichtet wird.
- c) Innerhalb von 90 Tagen nach Beendigung einer klinischen Prüfung unterrichtet der Sponsor die zuständigen Behörden des bzw. der betreffenden Mitgliedstaaten und die Ethik-Kommission über die Beendigung der Prüfung. Bei vorzeitiger Beendigung der klinischen Prüfung verkürzt sich diese Frist auf 15 Tage und sind die Gründe für den Abbruch eindeutig anzugeben.

#### Artikel 11

##### Informationsaustausch

- (1) Die Mitgliedstaaten, in deren Hoheitsgebiet die Prüfung durchgeführt wird, geben Folgendes in eine europäische Datenbank ein, auf die nur die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten, die Agentur und die Kommission Zugriff haben:

- a) Auszüge des Genehmigungsantrags gemäß Artikel 9 Absatz 2;
- b) etwaige Änderungen dieses Antrags gemäß Artikel 9 Absatz 3;

- c) etwaige Änderungen des Prüfplans gemäß Artikel 10 Buchstabe a);
- d) die befürwortende Stellungnahme der Ethik-Kommission;
- e) die Mitteilung über den Abschluss der klinischen Prüfung;
- f) den Hinweis auf durchgeführte Inspektionen zur Überprüfung der Übereinstimmung mit der guten klinischen Praxis.

(2) Auf begründete Anfrage eines Mitgliedstaats, der Agentur oder der Kommission teilt die zuständige Behörde, bei der der Genehmigungsantrag eingereicht wurde, alle ergänzenden Informationen im Zusammenhang mit der betreffenden Prüfung mit, die noch nicht in die europäische Datenbank eingegeben wurden.

(3) In Konsultationen mit den Mitgliedstaaten erstellt und veröffentlicht die Kommission ausführliche Anleitungen für die Informationen, die in die europäische Datenbank einzugeben sind, die sie mit Unterstützung der Agentur verwaltet, sowie für die Methoden der elektronischen Datenübermittlung. Bei der Erstellung der ausführlichen Anleitungen ist streng auf die Vertraulichkeit der Daten zu achten.

#### Artikel 12

##### Aussetzung der Prüfung bzw. Verstöße

(1) Sofern ein Mitgliedstaat objektive Gründe zu der Annahme hat, dass die Bedingungen des Genehmigungsantrags gemäß Artikel 9 Absatz 2 nicht mehr gegeben sind, oder über neue Informationen verfügt, die zu Zweifeln hinsichtlich der Unbedenklichkeit oder der wissenschaftlichen Grundlage der klinischen Prüfung Anlass geben, kann der Mitgliedstaat die klinische Prüfung aussetzen oder untersagen; diese Entscheidung muss dem Sponsor mitgeteilt werden.

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

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

(2) Hat eine zuständige Behörde objektive Gründe für die Annahme, dass der Sponsor oder der Prüfer oder jeder sonstige an der Prüfung Beteiligte seine Verpflichtungen nicht mehr erfüllt, so informiert sie den Betroffenen umgehend und teilt ihm einen Aktionsplan mit, den er durchführen muss, um Abhilfe zu schaffen. Die zuständige Behörde unterrichtet die Ethik-Kommission, die anderen zuständigen Behörden und die Kommission unverzüglich über diesen Aktionsplan.

#### Artikel 13

##### Herstellung und Einfuhr von Prüfpräparaten

(1) Die Mitgliedstaaten treffen alle geeigneten Maßnahmen, um sicherzustellen, dass die Herstellung und die Einfuhr von Prüfpräparaten genehmigungspflichtig sind. Um diese Genehmigung zu erhalten, muss der Antragsteller sowie später der Inhaber der Genehmigung Bedingungen erfüllen, die den nach

dem Verfahren des Artikels 21 Absatz 2 festzulegenden Bedingungen zumindest gleichwertig sind.

(2) Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, um sicherzustellen, dass der Inhaber der Genehmigung gemäß Absatz 1 ständig und ununterbrochen über mindestens eine sachkundige Person verfügt, die insbesondere für die Erfüllung der Verpflichtungen gemäß Absatz 3 dieses Artikels verantwortlich ist und die die Voraussetzungen des Artikels 23 der Zweiten Richtlinie 75/319/EWG des Rates vom 20. Mai 1975 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten<sup>(1)</sup> erfüllt.

(3) Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, um sicherzustellen, dass die in Artikel 21 der Richtlinie 75/319/EWG genannte sachkundige Person unbeschadet ihrer Beziehung zum Hersteller oder Einführer im Rahmen der Verfahren des Artikels 25 jener Richtlinie die Verantwortung dafür trägt, dass

a) bei in dem betreffenden Mitgliedstaat hergestellten Prüfpräparaten jede Charge des Präparats entsprechend den Anforderungen der Richtlinie 91/356/EWG der Kommission vom 13. Juni 1991 zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der guten Herstellungspraxis für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Arzneimittel<sup>(2)</sup>, den Unterlagen über die Produktspezifikation und den gemäß Artikel 9 Absatz 2 der vorliegenden Richtlinie übermittelten Informationen hergestellt und kontrolliert wurde;

b) bei in einem Drittland hergestellten Prüfpräparaten jede Produktionscharge gemäß den Unterlagen über die Produktspezifikation nach Standards einer guten Herstellungspraxis hergestellt und kontrolliert wurde, die denen der Richtlinie 91/356/EWG mindestens gleichwertig sind, und dass jede Produktionscharge nach den gemäß Artikel 9 Absatz 2 der vorliegenden Richtlinie übermittelten Informationen kontrolliert wurde;

c) bei einem Prüfpräparat, das ein Vergleichspräparat aus einem Drittland ist und für das eine Genehmigung für das Inverkehrbringen vorliegt, jede Produktionscharge allen einschlägigen und erforderlichen Analysen, Prüfungen und Überprüfungen unterzogen wurde, um die Qualität des Präparats gemäß den nach Artikel 9 Absatz 2 der vorliegenden Richtlinie übermittelten Informationen zu bestätigen, falls die Unterlagen, die bestätigen, dass jede Produktionscharge nach Standards einer guten Herstellungspraxis hergestellt wurde, die den zuvor genannten Standards mindestens gleichwertig sind, nicht erhältlich sind.

Die ausführlichen Anleitungen zu den bei der Bewertung des Produkts im Hinblick auf die Freigabe der Chargen in der Gemeinschaft zu berücksichtigenden Einzelheiten sind in dem Leitfaden für die gute Herstellungspraxis, insbesondere in dessen Anhang 13, niedergelegt. Diese Anleitungen werden nach dem Verfahren des Artikels 21 Absatz 2 der vorliegenden Richtlinie erlassen und gemäß Artikel 19 a der Richtlinie 75/319/EWG veröffentlicht.

<sup>(1)</sup> ABl. L 147 vom 9.6.1975, S. 13. Richtlinie zuletzt geändert durch die Richtlinie 93/39/EG. (ABl. L 214 vom 24.8.1993, S. 22).

<sup>(2)</sup> ABl. L 193 vom 17.7.1991, S. 30.



Sofern die Buchstaben a), b) und c) eingehalten sind, werden die Prüfpräparate von späteren Kontrollen befreit, wenn sie mit Bescheinigungen der Freigabe der Chargen, die von der sachkundigen Person unterzeichnet sind, in einen anderen Mitgliedstaat eingeführt werden.

(4) In jedem Fall muss die sachkundige Person in einem Register oder einem gleichwertigen Dokument bescheinigen, dass jede Produktionscharge dem vorliegenden Artikel entspricht. In das Register oder das gleichwertige Dokument müssen die einzelnen Vorgänge fortlaufend eingetragen werden und den Beauftragten der zuständigen Behörde während eines nach den Rechtsvorschriften des betreffenden Mitgliedstaats vorgesehenen Zeitraums zur Verfügung stehen. Dieser Zeitraum darf auf keinen Fall fünf Jahre unterschreiten.

(5) Jede Person, die zum Zeitpunkt des Beginns der Anwendung dieser Richtlinie in dem Mitgliedstaat, in dem sie sich befindet, im Zusammenhang mit Prüfpräparaten die Tätigkeit der in Artikel 21 der Richtlinie 75/319/EWG genannten sachkundigen Person ausübt, ohne jedoch die Bedingungen der Artikel 23 und 24 jener Richtlinie zu erfüllen, ist befugt, diese Tätigkeit in dem betreffenden Mitgliedstaat weiterhin auszuüben.

#### Artikel 14

##### Etikettierung

Für Prüfpräparate werden die Angaben, die zumindest in der bzw. den Amtssprachen des Mitgliedstaats auf der äußeren Verpackung von Prüfpräparaten oder, sofern keine äußere Verpackung vorhanden ist, auf der Primärverpackung aufgeführt sein müssen, von der Kommission in dem gemäß Artikel 19 a der Richtlinie 75/319/EWG zu erstellenden Leitfaden für die gute Herstellungspraxis für Prüfpräparate veröffentlicht.

Zusätzlich legt dieser Leitfaden angepasste Bestimmungen über die Kennzeichnung von Prüfpräparaten für klinische Prüfungen mit folgenden Merkmalen fest:

- das Konzept der Prüfung erfordert keine besondere Herstellung oder Verpackung;
- die Prüfung wird mit Arzneimitteln durchgeführt, für die in den von der Studie betroffenen Mitgliedstaaten eine Genehmigung für das Inverkehrbringen im Sinne der Richtlinie 65/65/EWG erteilt wurde und die gemäß den Vorschriften der Richtlinie 75/319/EWG hergestellt oder importiert wurden;
- die an der Prüfung beteiligten Patienten besitzen dieselben Merkmale, wie die, die von dem in der oben erwähnten Genehmigung genannten Anwendungsgebiet abgedeckt sind.

#### Artikel 15

##### Überprüfung der Übereinstimmung mit der guten klinischen Praxis und der guten Herstellungspraxis

(1) Zur Überprüfung der Übereinstimmung mit den Bestimmungen zur guten klinischen Praxis und zur guten Herstellungspraxis benennen die Mitgliedstaaten Inspektoren, die die Aufgabe haben, in den an einer klinischen Prüfung beteiligten Stellen, insbesondere in der Prüfstelle bzw. den Prüfstellen, am

Herstellungsort des Prüfpräparats, in allen an der Prüfung beteiligten Laboratorien und/oder in den Einrichtungen des Sponsors, Inspektionen durchzuführen.

Für die Inspektionen sorgt die zuständige Behörde des betreffenden Mitgliedstaats, die die Agentur darüber informiert; die Inspektionen erfolgen im Namen der Gemeinschaft, und die Ergebnisse werden von allen anderen Mitgliedstaaten anerkannt. Für die Koordinierung der Inspektionen ist die Agentur im Rahmen ihrer Befugnisse nach der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 zuständig. Die Mitgliedstaaten können hierbei andere Mitgliedstaaten um Unterstützung bitten.

(2) Im Anschluss an die Inspektion wird ein Inspektionsbericht erstellt. Dieser Bericht muss dem Sponsor zur Verfügung stehen, wobei jedoch der Schutz vertraulicher Aspekte sichergestellt sein muss. Auf einen mit Gründen versehenen Antrag kann er den übrigen Mitgliedstaaten, der Ethik-Kommission und der Agentur zur Verfügung gestellt werden.

(3) Die Kommission kann auf Antrag der Agentur im Rahmen ihrer Befugnisse nach der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 oder eines betroffenen Mitgliedstaats nach Konsultation der betreffenden Mitgliedstaaten eine erneute Inspektion fordern, wenn sich bei der Überprüfung der Einhaltung dieser Richtlinie Unterschiede zwischen den einzelnen Mitgliedstaaten zeigen.

(4) Vorbehaltlich der gegebenenfalls zwischen der Gemeinschaft und Drittländern getroffenen Vereinbarungen kann entweder die Kommission auf einen mit Gründen versehenen Antrag eines Mitgliedstaats oder aus eigener Initiative oder aber ein Mitgliedstaat vorschlagen, dass in einem Drittland in der Prüfstelle und/oder in den Einrichtungen des Sponsors und/oder bei dem Hersteller eine Inspektion durchgeführt wird. Die Inspektion wird von entsprechend qualifizierten Inspektoren der Gemeinschaft durchgeführt.

(5) Die ausführlichen Anleitungen betreffend die als fortlaufende Akte zu führende Dokumentation über die klinische Prüfung, die Archivierungsmethoden, die Qualifikation der Inspektoren sowie die Inspektionsverfahren zum Nachweis der Übereinstimmung der betreffenden klinischen Prüfung mit dieser Richtlinie werden nach dem Verfahren des Artikels 21 Absatz 2 angenommen und überarbeitet.

#### Artikel 16

##### Berichte über unerwünschte Ereignisse

(1) Der Prüfer erstattet dem Sponsor unverzüglich Bericht über alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, ausgenommen Ereignisse, über die laut Prüfplan oder Prüferinformation nicht unverzüglich berichtet werden muss. Auf die unverzügliche Berichterstattung folgen ausführliche schriftliche Berichte. Bei der unverzüglichen Berichterstattung und in den Folgeberichten sind die Prüfungsteilnehmer mit einer Code-Nummer zu benennen.

(2) Unerwünschte Ereignisse und/oder Laboranomalien, die im Prüfplan für die Unbedenklichkeitsbewertungen als entscheidend bezeichnet werden, sind dem Sponsor gemäß den Berichterstattungsanforderungen innerhalb der im Prüfplan angegebenen Fristen mitzuteilen.

(3) Im Falle des festgestellten Todes eines Prüfungsteilnehmers übermittelt der Prüfer dem Sponsor und der Ethik-Kommission alle zusätzlich geforderten Auskünfte.

(4) Der Sponsor führt ausführlich Buch über alle unerwünschten Ereignisse, die ihm von den Prüfern mitgeteilt werden. Diese Aufzeichnungen werden den Mitgliedstaaten, in deren Hoheitsgebiet die klinische Prüfung durchgeführt wird, auf Antrag vorgelegt.

#### Artikel 17

##### **Berichte über schwerwiegende Nebenwirkungen**

- (1) a) Der Sponsor sorgt dafür, dass alle wichtigen Informationen über mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen, die zu einem Todesfall geführt haben bzw. führen können, aufgezeichnet und den zuständigen Behörden aller betreffenden Mitgliedstaaten sowie der Ethik-Kommission so rasch wie möglich, auf jeden Fall aber binnen sieben Tagen, nachdem der Sponsor von dem betreffenden Fall Kenntnis erhalten hat, mitgeteilt werden und dass anschließend innerhalb einer erneuten Frist von acht Tagen entsprechende Auskünfte über die weiteren Maßnahmen übermittelt werden.
  - b) Alle anderen mutmaßlichen unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen werden den betreffenden zuständigen Behörden sowie der betreffenden Ethik-Kommission so rasch wie möglich, auf jeden Fall aber binnen 15 Tagen von dem Zeitpunkt an gerechnet, zu dem der Sponsor zuerst davon Kenntnis erhalten hat, mitgeteilt.
  - c) Jeder Mitgliedstaat sorgt dafür, dass alle mutmaßlichen unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen eines Prüfpräparats, die ihm zur Kenntnis gebracht worden sind, aufgezeichnet werden.
  - d) Der Sponsor unterrichtet hierüber auch die übrigen Prüfer.
- (2) Einmal jährlich während der gesamten Dauer der klinischen Prüfung legt der Sponsor den Mitgliedstaaten, in deren Hoheitsgebiet die klinische Prüfung durchgeführt wird, und der Ethik-Kommission eine Liste mit allen mutmaßlichen schwerwiegenden Nebenwirkungen vor, die während der gesamten Prüfungsdauer aufgetreten sind, sowie einen Bericht über die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer.
- (3) a) Jeder Mitgliedstaat trägt dafür Sorge, dass alle mutmaßlichen unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen eines Prüfpräparats, die ihm zur Kenntnis gebracht wurden, unverzüglich in eine europäische Datenbank eingegeben werden, auf die entsprechend Artikel 11 Absatz 1 nur die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten, die Agentur und die Kommission Zugriff haben.
  - b) Die vom Sponsor mitgeteilte Information wird von der Agentur den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten zur Verfügung gestellt.

#### Artikel 18

##### **Anleitungen für Berichte**

Die Kommission erstellt in Konsultation mit der Agentur, den Mitgliedstaaten und den betroffenen Parteien ausführliche Anleitungen für die Erstellung, Prüfung und Vorlage der

Berichte über unerwünschte Ereignisse/Nebenwirkungen sowie für die Dekodierungsmodalitäten bei den schwerwiegenden unerwarteten Nebenwirkungen.

#### Artikel 19

##### **Allgemeine Bestimmungen**

Diese Richtlinie berührt nicht die zivil- und strafrechtliche Haftung des Sponsors oder des Prüfers. Zu diesem Zweck muss der Sponsor oder ein gesetzlicher Vertreter des Sponsors in der Gemeinschaft niedergelassen sein.

Die Prüfpräparate und gegebenenfalls die zu ihrer Verabreichung verwendeten Vorrichtungen werden vom Sponsor kostenlos zur Verfügung gestellt, es sei denn, die Mitgliedstaaten haben genaue Bedingungen für Ausnahmefälle festgelegt.

Die Mitgliedstaaten teilen der Kommission solche Bedingungen mit.

#### Artikel 20

##### **Anpassung an den wissenschaftlichen und technischen Fortschritt**

Diese Richtlinie wird nach dem Verfahren des Artikels 21 Absatz 2 an den wissenschaftlichen und technischen Fortschritt angepasst.

#### Artikel 21

##### **Ausschuss**

(1) Die Kommission wird von dem nach Artikel 2 b der Richtlinie 75/318/EWG eingesetzten Ständigen Ausschuss für Humanarzneimittel, nachstehend „Ausschuss“ genannt, unterstützt.

(2) Wird auf diesen Absatz Bezug genommen, so gelten die Artikel 5 und 7 des Beschlusses 1999/468/EG unter Beachtung von dessen Artikel 8.

Der Zeitraum nach Artikel 5 Absatz 6 des Beschlusses 1999/468/EG wird auf drei Monate festgesetzt.

(3) Der Ausschuss gibt sich eine Geschäftsordnung.

#### Artikel 22

##### **Beginn der Anwendung**

(1) Die Mitgliedstaaten erlassen und veröffentlichen vor dem 1. Mai 2003 die erforderlichen Rechts- und Verwaltungsvorschriften, um dieser Richtlinie nachzukommen. Sie unterrichten die Kommission unverzüglich davon.

Sie wenden diese Vorschriften spätestens ab dem 1. Mai 2004 an.

Wenn die Mitgliedstaaten die Vorschriften nach Absatz 1 erlassen, nehmen sie in diesen Vorschriften oder durch einen Hinweis bei der amtlichen Veröffentlichung auf diese Richtlinie Bezug. Die Mitgliedstaaten regeln die Einzelheiten dieser Bezugnahme.

(2) Die Mitgliedstaaten teilen der Kommission den Wortlaut der innerstaatlichen Rechtsvorschriften mit, die sie auf dem unter diese Richtlinie fallenden Gebiet erlassen.

*Artikel 23*

**Inkrafttreten**

Diese Richtlinie tritt am Tag ihrer Veröffentlichung im *Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften* in Kraft.

*Artikel 24*

**Adressaten**

Diese Richtlinie ist an alle Mitgliedstaaten gerichtet.

Geschehen zu Luxemburg am 4. April 2001.

*Im Namen des Europäischen  
Parlaments*

*Die Präsidentin*

N. FONTAINE

*Im Namen des Rates*

*Der Präsident*

B. ROSENGREN

---