GEMEINSAMER STANDPUNKT (EG) Nr. 44/2000

vom Rat festgelegt am 20. Juli 2000

im Hinblick auf den Erlass der Richtlinie 2000/.../EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom ... zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln

(2000/C 300/03)

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 [1],

nach Stellungnahme des Wirtschafts- und Sozialausschusses [2],

gemäß dem Verfahren des Artikels 251 des Vertrags [3],

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 [4] 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 [5] 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) Es ist Aufgabe der Mitgliedstaaten, Bestimmungen zu erlassen, die den Schutz nicht einwilligungsfähiger Personen wie Minderjähriger oder Erwachsener, die zur Einwilligung nicht in der Lage sind, gewährleisten. Die Zustimmung sollte in diesen Fällen durch eine gesetzlich vorgesehene Person oder Stelle erteilt werden.

(4) 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 Entwicklung von Arzneimitteln sollte daher durch geeignete Gremien, wie die Internationale Harmonisierungskonferenz, erfolgen.

(5) 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 [6] 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

---

(1) ABl. C 306 vom 8.10.1997, S. 9, und ABl. C 161 vom 8.6. 1999, S. 5.
(2) ABl. C 95 vom 30.3.1998, S. 1.
(3) Stellungnahme des Europäischen Parlaments vom 17. November 1998 (ABl. C 379 vom 7.12.1998, S. 27), Gemeinsamer Standpunkt des Rates vom 20. Juli 2000 und Beschluss des Europäischen Parlaments vom ... (noch nicht im Amtsblatt veröffentlicht).
(4) ABl. 22 vom 9.2.1965, S. 1/65. Richtlinie zuletzt geändert durch die Richtlinie 93/39/EWG (ABl. L 214 vom 24.8.1993, S. 22).
(5) ABl. L 147 vom 9.6.1975, S. 1. Richtlinie zuletzt geändert durch die Richtlinie 1999/83/EG der Kommission (ABl. L 243 vom 15.9.1999, S. 9).
(6) ABl. L 214 vom 24.8.1993, S. 1. Verordnung geändert durch die Verordnung (EG) Nr. 649/98 der Kommission (ABl. L 88 vom 24.3.1998, S. 7).

(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.

(6) 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.

(7) 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.

(8) 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.

(9) Für die Prüfpräparate sollten die Anforderungen der guten Herstellungspraxis gelten.

(10) Es sollten besondere Vorschriften für die Etikettierung dieser Prüfpräparate vorgesehen werden.

(11) 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.

(12) 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.

(13) 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 [1] bleibt von dieser Richtlinie unberührt.

(14) 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.

(15) 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 [2] 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 19 Absatz 2 angenommen und gegebenenfalls überarbeitet, um dem technischen und wissenschaftlichen Fortschritt Rechnung zu tragen.

---

[1] ABl. L 281 vom 23.11.1995, S. 31.
[2] ABl. L 184 vom 17.7.1999, S. 23.

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“ eine für die Durchführung der klinischen Prüfung in einer Prüfstelle verantwortliche Person. 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.

j) „Einwilligung nach Aufklärung“ Entscheidung über die Teilnahme an einer klinischen Prüfung, die nach ordnungsgemäßer Unterrichtung über die Modalitäten 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 und/oder durch eine gesetzlich vorgesehene Behörde und/oder Person und/oder Stelle getroffen wird.

k) „Ethik-Kommission“ ein unabhängiges Gremium in einem Mitgliedstaat, das sich aus im Gesundheitswesen und in nicht medizinischen 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 bzw. 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.

(2) Eine klinische Prüfung darf nur durchgeführt werden, wenn insbesondere

a) die vorhersehbaren Risiken und Nachteile gegenüber dem Vorteil für den einzelnen Prüfungsteilnehmer und die Gesellschaft abgewogen worden sind. Eine klinische Prüfung darf nur beginnen oder fortgeführt werden, wenn die erwarteten Vorteile die Risiken rechtfertigen;

b) 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;

c) die ordnungsgemäß erteilte Einwilligung nach Aufklärung vorliegt;

d) der Prüfungsteilnehmer durch Widerruf der Einwilligung nach Aufklärung seine Teilnahme an der klinischen Prüfung jederzeit beenden kann, ohne dass ihm daraus Nachteile entstehen.

(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

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) den Prüfplan,

c) die Eignung des Prüfers und seiner Mitarbeiter,

d) die Prüferinformation,

e) die Qualität der Einrichtungen,

f) die Angemessenheit und Vollständigkeit der zu erteilenden schriftlichen Auskünfte sowie das Verfahren im Hinblick auf die Einwilligung nach Aufklärung,

g) die Vorschriften für Wiedergutmachung oder Entschädigung bei Schäden oder Todesfällen, die auf die klinische Prüfung zurückzuführen sind,

h) jede Art von Versicherung oder Schadenersatz zur Deckung der Haftung des Prüfers und des Sponsors,

i) 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,

j) die Modalitäten für die Auswahl der Prüfungsteilnehmer.

(4) Ungeachtet dieses Artikels kann ein Mitgliedstaat beschließen, die von ihm für die Zwecke des Artikels 7 benannte zuständige Behörde zu beauftragen, die in Absatz 3 Buchstaben g), h) und i) 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 Frist nach Absatz 5 darf nicht eingeräumt werden, es sei denn, es handelt sich um Prüfungen im Zusammenhang mit Arzneimitteln für Gentherapie und somatische Zelltherapie einschließlich xenogener Zelltherapie.

Artikel 5

Einzige 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 6

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 7

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 darf nicht länger als 60 Tage dauern. Hat die zuständige Behörde dem Sponsor nach Ablauf dieser Frist keine Einwände übermittelt, kann der Sponsor davon ausgehen, dass es von Seiten der zuständigen Behörde keine Einwände gegen den Beginn der Prüfung gibt.

Eine 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.

(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, für die nach dem Verfahren des Artikels 19 Absatz 2 der vorliegenden Richtlinie eine Liste erstellt wird, vor Beginn der klinischen Prüfungen eine schriftliche Genehmigung verlangt werden.

Bis zur Annahme dieser Liste wenden die Mitgliedstaaten weiterhin ihre nationalen Verfahren an.

(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.

(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 [1] und der Richtlinie 90/220/EWG des Rates vom 23. April 1990 über die absichtliche Freisetzung genetisch veränderter Organismen in die Umwelt [2] 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;

---

[1] 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).

[2] 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).

b) die Vorlage und den Inhalt des in Artikel 8 Buchstabe a) genannten Änderungsvorschlags im Zusammenhang mit signifikanten Änderungen am Prüfplan;

c) die Mitteilung bei Abschluss der klinischen Prüfung.

Artikel 8

Durchführung einer klinischen Prüfung

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

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 4 und 7.

   Die Ethik-Kommission gibt auf der Grundlage der in Artikel 4 Absatz 3 aufgeführten Elemente und nach Artikel 5 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 9

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 7 Absatz 2;

b) etwaige Änderungen dieses Antrags gemäß Artikel 7 Absatz 3;

c) etwaige Änderungen des Prüfplans gemäß Artikel 8 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 10

Aussetzung der Prüfung bzw. Verstöße

(1) Sofern ein Mitgliedstaat objektive Gründe zu der Annahme hat, dass die Bedingungen des Genehmigungsantrags gemäß Artikel 7 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.

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 Betreffenden 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 11

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 19 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 [1] 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 [2], den Unterlagen über die Produktspezifikation und den gemäß Artikel 7 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 7 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 7 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 19 Absatz 2 der vorliegenden Richtlinie erlassen und gemäß Artikel 19a der Richtlinie 75/319/EWG veröffentlicht.

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 12

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 19a der Richtlinie 75/319/EWG zu erstellenden Leitfaden für die gute Herstellungspraxis für Prüfpräparate veröffentlicht.

[1] ABl. L 147 vom 9.6.1975, S. 13. Richtlinie zuletzt geändert durch die Richtlinie 93/39/EWG (ABl. L 214 vom 24.8.1993, S. 22).
[2] ABl. L 193 vom 17.7.1991, S. 30.

Artikel 13

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 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 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 19 Absatz 2 angenommen und überarbeitet.

Artikel 14

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 Codenummer 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 Fall 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 15

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 sorgt dafür, dass alle mutmaßlichen unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen eines Prüfpräparats, die ihm zur Kenntnis gebracht wurden, vom Sponsor unverzüglich der Agentur mitgeteilt werden.

b) Die vom Sponsor mitgeteilte Information wird von der Agentur den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten zur Verfügung gestellt.

Artikel 16

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 17

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 18

Anpassung an den wissenschaftlichen und technischen Fortschritt

Diese Richtlinie wird nach dem Verfahren des Artikels 19 Absatz 2 an den wissenschaftlichen und technischen Fortschritt angepasst.

Artikel 19

Ausschuss

(1) Die Kommission wird von dem nach Artikel 2b 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 20

Beginn der Anwendung

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

Sie wenden diese Vorschriften spätestens ab dem ... (**) 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 21

Inkrafttreten

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

(*) Vierundzwanzig Monate nach dem Inkrafttreten dieser Richtlinie.
(**) Sechsunddreißig Monate nach dem Inkrafttreten dieser Richtlinie.

Artikel 22

Adressaten

Diese Richtlinie ist an die Mitgliedstaaten gerichtet.

Geschehen zu ...

Im Namen des Europäischen Parlaments

Die Präsidentin

Im Namen des Rates

Der Präsident

BEGRÜNDUNG DES RATES

I. EINLEITUNG

1. Die Kommission hat dem Rat am 4. September 1997 einen Vorschlag für eine Richtlinie zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln vorgelegt [1].

2. Der Wirtschafts- und Sozialausschuss hat seine Stellungnahme am 28. Januar 1998 abgegeben [2].

3. Das Europäische Parlament hat seine Stellungnahme in erster Lesung am 17. November 1998 abgegeben [3]. Im Anschluss an die Stellungnahme des Europäischen Parlaments hat die Kommission dem Rat mit Schreiben vom 27. April 1999 einen geänderten Vorschlag unterbreitet [4].

4. Der Rat hat seinen Gemeinsamen Standpunkt gemäß Artikel 251 des Vertrags am 20. Juli 2000 angenommen.

II. ZWECK DES VORSCHLAGS

5. Der Zweck des Richtlinienvorschlags besteht darin, die nationalen Dokumentations- und Verwaltungsverfahren für die klinischen Prüfungen von Humanarzneimitteln durch eine homogene Anwendung der guten klinischen Praxis zu rationalisieren und einander anzugleichen.

6. Die Leitlinien der Gemeinschaft für die gute klinische Praxis, die auf internationaler Ebene harmonisiert sind, sind nicht bindend und werden von den verschiedenen Mitgliedstaaten nicht auf die gleiche Weise angewandt. Dieser Umstand führt häufig zu bedeutenden Verzögerungen bei den klinischen Versuchsprogrammen, insbesondere bei multizentrischen klinischen Prüfungen, wenn die gleiche Prüfung gleichzeitig in mehreren Mitgliedstaaten durchgeführt wird.

   Daher sollten die Prinzipien und Leitlinien der Gemeinschaft in einen bindenden Rechtsakt der Gemeinschaft umgesetzt werden.

III. ANALYSE DES GEMEINSAMEN STANDPUNKTS

7. Der Gemeinsame Standpunkt des Rates stützt sich im wesentlichen auf den geänderten Vorschlag der Kommission und bezieht wörtlich oder sinngemäß die meisten vom Europäischen Parlament vorgeschlagenen und von der Kommission übernommenen Änderungen ein.

8. Eine wichtige Ausnahme betrifft das Verfahren für den Beginn einer klinischen Prüfung, das mit dem Ziel einer Vereinfachung und Beschleunigung des Beschlussfassungsverfahrens durch die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten vom Rat grundlegend geändert wurde (Änderungen 13, 15, 18, 31).

9. Eine weitere Ausnahme bezieht sich auf die Bestimmungen zum Schutz der Prüfungsteilnehmer, insbesondere auf bestimmte Aspekte betreffend Minderjährige und behinderte Erwachsene (Änderungen 1, 10 und 28), die nur zum Teil vom Rat und von der Kommission akzeptiert werden konnten, wobei die beiden Organe indessen die Auffassung vertraten, dass der Schutz der Prüfungsteilnehmer dadurch nicht verringert wird (vgl. Nr. 21).

10. Die Kommission billigt alle vom Rat vorgenommenen Änderungen.

---

[1] ABl. C 306 vom 8.10.1997, S. 9.
[2] ABl. C 95 vom 30.3.1998, S. 1.
[3] ABl. C 379 vom 7.12.1998, S. 27.
[4] ABl. C 161 vom 8.6.1999, S. 5.

11. Es sollte darauf hingewiesen werden, dass dem geänderten Vorschlag der Kommission nicht nur neue Bestimmungen — im Anschluss an die Stellungnahme des Europäischen Parlaments — hinzugefügt wurden, sondern dass am Ausgangstext auch größere redaktionelle Änderungen vorgenommen worden sind.

    Auch der Rat hat eine Reihe von Änderungen am Text des Gemeinsamen Standpunkts vorgenommen. Einige der ursprünglichen Bestimmungen, auf die sich die Änderungsvorschläge des Europäischen Parlaments beziehen, sind daher umformuliert oder neu eingeordnet worden.

Unverändert oder mit geringfügigen redaktionellen Änderungen oder aber im Grundsatz akzeptierte Änderungsvorschläge

12. Der Rat hat den Änderungsvorschlag 6 in dem Maße angenommen, in dem er die Liste der Begriffsbestimmungen in Artikel 2 durch eine Definition des Begriffs „Einwilligung nach Aufklärung" vervollständigt hat. Die Definition des Rates unterscheidet sich dadurch von der des Parlaments, dass sie auch die Personen erfasst, die nicht in der Lage sind, in Kenntnis der Sachlage ihre Einwilligung zu geben.

13. Der Rat hat die Änderung 9 betreffend die Definition der „unerwarteten Nebenwirkung" in Artikel 2 Buchstabe p) mittels einiger redaktioneller Änderungen übernommen.

14. Der zweite Teil des Änderungsvorschlags 12 (Artikel 4 Absatz 7) betreffend eine außerordentliche Verlängerung der Frist von 60 Tagen für die Übermittlung der Stellungnahme durch die Ethik-Kommission für den Fall, dass es sich um Prüfungen im Zusammenhang mit Arzneimitteln für Gentherapie handelt, wurde vom Rat angenommen, jedoch auf Arzneimittel für somatische Zelltherapie einschließlich xenogener Zelltherapie ausgeweitet.

15. Der Rat hat den Änderungsvorschlag 19 (Artikel 9 Absatz 3) betreffend die strenge Vertraulichkeit der in die europäische Datenbank einzugebenden Daten gebilligt.

16. Der Änderungsvorschlag 21 (Artikel 10 Absatz 1), der vorsieht, dass der Sponsor, die anderen zuständigen Behörden, die betreffende Ethik-Kommission und die Kommission zu unterrichten sind, wenn eine Aussetzung der klinischen Prüfung ins Auge gefasst werden muss, wurde vom Rat akzeptiert, wobei er diese Unterrichtungspflicht auf die Agentur ausdehnt.

17. Desgleichen hat der Rat die Änderung 22 (Artikel 10 Absatz 2) übernommen; sie betrifft die Verpflichtung des Sponsors, einen Aktionsplan vorzusehen, den er durchführen muss, wenn er seine Verpflichtungen nicht mehr erfüllt, und die Ethik-Kommission, die anderen zuständigen Behörden und die Kommission entsprechend darüber zu unterrichten.

18. Der Rat hat die Änderungsvorschläge 23, 24 und 25 zu den Bestimmungen betreffend Herstellung und Einfuhr von Prüfpräparaten (Artikel 11) im Prinzip angenommen.

19. Der Rat hat den Änderungsvorschlag 33 angenommen, wonach für die Einsichtnahme in den Inspektionsbericht ein mit Gründen versehener Antrag zu stellen ist (Artikel 13 Absatz 2).

20. Der Rat hat die Änderung 27 akzeptiert, daran allerdings einige redaktionelle Änderungen vorgenommen (Artikel 15 Absatz 1 Buchstaben a) bis d)).

Teilweise akzeptierte Änderungsvorschläge

21. Der Rat hat die Änderungsvorschläge 1, 10 und 28 betreffend den Schutz der Prüfungsteilnehmer teilweise akzeptiert. So hat er einen Teil des Änderungsvorschlags 1, mit dem Erwägungsgrund 2 geändert werden sollte, in einen neuen Erwägungsgrund 3 aufgenommen.

    Er hat ferner die vorgeschlagenen Änderungen an Artikel 3 Absatz 1 sowie an Absatz 2 Buchstabe a) betreffend das Recht des Prüfungsteilnehmers auf Wahrung der geistigen und körperlichen Unversehrtheit angenommen.

Der Rat hat eine Begriffsbestimmung mit operativem Charakter, nämlich betreffend die „Einwilligung nach Aufklärung“ (Artikel 2 Buchstabe j)) aufgenommen, die der Definition im Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin entspricht.

Er hat außerdem den Artikel 3 dahin gehend vervollständigt, dass die Modalitäten für die Erteilung und den Widerruf der Einwilligung (Artikel 3 Absatz 2 Buchstaben a und b)) verdeutlicht werden und dass die Einrichtung einer Kontaktstelle, bei der der Prüfungsteilnehmer weitere Informationen einholen kann, zur Auflage gemacht wird (Artikel 3 Absatz 4).

Nicht akzeptierte Änderungsvorschläge

22. Die Änderungsvorschläge 2 und 3 sind gegenstandslos geworden, da die Richtlinie keine Bestimmungen mehr über die örtlichen Stellen enthält.

23. Der Rat hat den Änderungsvorschlag 7, wonach in der Begriffsbestimmung für den Begriff „Prüfer“ der Begriff „verantwortliche Person“ durch den Begriff „verantwortlicher Arzt“ (Artikel 2 Buchstabe f)) ersetzt werden sollte, nicht akzeptiert.

24. Der Rat hat nicht akzeptiert, die Definition für „schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis oder schwerwiegende Nebenwirkung“ in dem vom Parlament vorgeschlagenen Sinne zu ergänzen (Änderung 8 — Artikel 2 Buchstabe o)).

25. Die Streichung der Bestimmung betreffend die Modalitäten für die Vergütung oder Entschädigung für Prüfer und Prüfungsteilnehmer als einem wesentlichen Element für die Ausarbeitung der Stellungnahme der Ethik-Kommission (Änderung 11 — Artikel 4 Absatz 3 Buchstabe i)) konnte vom Rat ebenfalls nicht akzeptiert werden.

26. Die Änderungen 13, 15, 18 und 31 sind gegenstandslos geworden, denn das vom Rat gewählte Verfahren für den Beginn der Prüfung weicht weitgehend sowohl von dem Verfahren nach dem ursprünglichen Vorschlag als auch von dem nach dem geänderten Richtlinienvorschlag ab (Artikel 7) (vgl. auch Nr. 8).

27. Der Änderungsvorschlag 26, wonach auf der Verpackung darauf hingewiesen werden sollte, dass das Präparat im Rahmen einer klinischen Prüfung verwendet wird und nicht verkauft werden darf (Artikel 12), wurde vom Rat nicht angenommen.

28. Ebenfalls abgelehnt wurde vom Rat der Änderungsvorschlag 32 wonach die Bestimmung, dass die Inspektionen im Hinblick auf die Überprüfung der Einhaltung der guten klinischen Praxis und der guten Herstellungspraxis „im Namen der Gemeinschaft“ erfolgen (Artikel 13 Absatz 1), gestrichen werden soll.