

II

(Vorbereitende Rechtsakte)

KOMMISSION

Geänderter Vorschlag für eine Richtlinie des Europäischen Parlaments und des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln ⁽¹⁾

(1999/C 161/05)

(Text von Bedeutung für den EWR)

KOM(1999) 193 endg. — 97/0197(COD)

(Gemäß Artikel 189a Absatz 2 des EG-Vertrags von der Kommission vorgelegt am 27. April 1999)⁽¹⁾ ABl. C 306 vom 8.10.1997, S. 9.

URSPRÜNGLICHER VORSCHLAG

Vorschlag für eine Richtlinie des Europäischen Parlaments und des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften 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 100a,

auf Vorschlag der Kommission,

nach Stellungnahme des Wirtschafts- und Sozialausschusses,

im Einklang mit dem Verfahren des Artikels 189b EG-Vertrag,

in Erwägung nachstehender Gründe:

Die Richtlinie 65/65/EWG ⁽¹⁾ fordert, daß zusammen mit den Anträgen auf Zulassung eines Arzneimittels Unterlagen mit Angaben und Nachweisen für die Ergebnisse der mit dem Erzeugnis durchgeführten Versuche und klinischen Prüfungen vorgelegt werden. Die Richtlinie 75/318/EWG ⁽²⁾ legt einheitliche Vorschriften für die Zusammenstellung und Aufmachung der Unterlagen fest.

⁽¹⁾ ABl. L 22 vom 9.2.1965, S. 1.⁽²⁾ ABl. L 147 vom 9.6.1975, S. 1.

GEÄNDERTER VORSCHLAG

Vorschlag für eine Richtlinie des Europäischen Parlaments und des Rates 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 100a,

auf Vorschlag der Kommission ⁽¹⁾,nach Stellungnahme des Wirtschafts- und Sozialausschusses ⁽²⁾,

im Einklang mit dem Verfahren des Artikels 189b EG-Vertrag,

in Erwägung nachstehender Gründe:

(1) (Unverändert)

⁽¹⁾ ABl. C 306 vom 8.10.1997, S. 9.⁽²⁾ ABl. C 95 vom 30.3.1998, S. 1.

URSPRÜNGLICHER VORSCHLAG

Die vereinbarte Grundlage für die Durchführung klinischer Prüfungen am Menschen stützt sich auf die derzeitige Fassung der Deklaration von Helsinki und das Übereinkommen des Europarates zum Schutz der Menschenrechte und der Würde des Menschen im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin. Der Schutz der Versuchspersonen wird durch eine Risikobewertung auf der Grundlage toxikologischer Untersuchungen vor Beginn einer klinischen Prüfung, Untersuchungen der Ethik-Kommissionen und einzelstaatlichen Behörden sowie den Schutz persönlicher Daten sichergestellt.

Um einen optimalen Gesundheitsschutz zu erzielen, dürfen die für die pharmazeutische Forschung bereitgestellten Mittel weder in der Gemeinschaft noch in Drittländern an überholte Versuche oder Doppelarbeit verschwendet werden. Die Harmonisierung technischer Anforderungen für die Entwicklung von Arzneimitteln sollte daher durch geeignete Gremien, wie die Internationale Harmonisierungskonferenz (ICH), erfolgen.

Bei multizentrischen klinischen Prüfungen, die in mehr als einem Mitgliedstaat und in mehreren Prüfstellen durchgeführt werden, können wegen der Vielfalt und Unterschiedlichkeit der Verfahren für die Abgabe von Stellungnahmen der Ethik-Kommissionen Verzögerungen des Prüfungsbeginns eintreten. Bei solchen Prüfungen können diese Verzögerungen durch Abgabe einer einzigen Stellungnahme für jeden betroffenen Mitgliedstaat verringert werden, ohne daß das Wohlergehen der Versuchspersonen gefährdet wird, wobei jedoch die Möglichkeit gegeben ist, daß die Prüfung in speziellen Prüfstellen abgelehnt wird, sofern die Einrichtungen nicht angemessen sind.

GEÄNDERTER VORSCHLAG

(2) Die anerkannten Grundsätze für die Durchführung klinischer Prüfungen am Menschen stützen sich auf die aktuelle Fassung der Deklaration von Helsinki und das Übereinkommen des Europarates zum Schutz der Menschenrechte und der Würde des Menschen im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin. Der Schutz der Versuchspersonen wird durch eine Risikobewertung auf der Grundlage toxikologischer Untersuchungen vor Beginn einer klinischen Prüfung, Untersuchungen der Ethik-Kommissionen und der zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten sowie die Bestimmungen zum Schutz persönlicher Daten sichergestellt.

(3) Es ist Aufgabe der Mitgliedstaaten, Bestimmungen zu erlassen, die den Schutz nichteinwilligungsfähiger Personen wie Minderjähriger oder Behinderter gewährleisten. Diese Personen können die Zustimmung zur Teilnahme an einer klinischen Prüfung nicht selbst erteilen, so daß diese durch die Eltern, den Vormund oder eine gesetzlich verantwortliche Person in schriftlicher Form erteilt werden muß.

(4) (Unverändert)

(5) Arzneimittel, die unter Teil A des Anhangs der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 des Rates⁽¹⁾ fallen und zu denen auch für die Gen- und Zelltherapie bestimmte Erzeugnisse zählen, müssen vor der Erteilung einer Zulassung durch die Kommission unter Einbeziehung des Ausschusses für Arzneispezialitäten von der Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln wissenschaftlich geprüft werden. Der Ausschuß kann im Laufe der Beurteilung umfassende Informationen über die Ergebnisse und die Art der klinischen Prüfung, auf deren Grundlage eine Zulassung beantragt wird, fordern und vom Antragsteller sogar ergänzende klinische Prüfungen verlangen. Deshalb sollte festgelegt werden, daß der Agentur sämtliche Informationen über geplante klinische Prüfungen mit solchen Arzneimitteln übermittelt werden.

(6) (Unverändert)

⁽¹⁾ ABl. L 214 vom 24.8.1993, S. 1.

URSPRÜNGLICHER VORSCHLAG

Der Mitgliedstaat, in dem die klinische Prüfung stattfindet, sollte sowohl über den Beginn als auch die Beendigung einer klinischen Prüfung informiert sein. Die einschlägigen Informationen über klinische Prüfungen sollten zwischen den Mitgliedstaaten ausgetauscht werden.

Für die Prüfpräparate sollten die Anforderungen der Guten Herstellungspraxis gelten. Daher sind auch besondere Vorschriften für die Etikettierung von Prüfpräparaten erforderlich.

Die Prüfung der Übereinstimmung mit den Anforderungen der Guten Klinischen Praxis und die Notwendigkeit, Daten, Informationen und Unterlagen einer Inspektion zu unterziehen, um sicherzustellen, daß sie ordnungsgemäß erstellt, aufgezeichnet und wiedergegeben wurden, ist unbedingt erforderlich, um die Beteiligung von Versuchspersonen an klinischen Prüfungen zu rechtfertigen. Die Versuchspersonen müssen nach entsprechender Aufklärung einwilligen, daß persönliche Daten bei Inspektionen durch die zuständigen Behörden und dazu ermächtigte Personen sorgfältig geprüft werden, wobei diese persönlichen Daten jedoch als streng vertraulich behandelt und nicht der Allgemeinheit zugänglich gemacht werden.

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.

Ferner müssen Vorschriften für die Überwachung von während der klinischen Prüfungen auftretenden Nebenwirkungen erlassen werden. Dabei sind gemeinschaftliche Überwachungsverfahren (im Sinne der Pharmakovigilanz) anzuwenden, um die sofortige Einstellung einer klinischen Prüfung sicherzustellen, sofern ein nicht hinnehmbares Risiko besteht.

GEÄNDERTER VORSCHLAG

(7) Der Mitgliedstaat, in dem die klinische Prüfung stattfindet, muß über den Inhalt, den Beginn und die Beendigung einer klinischen Prüfung informiert sein. Über diese Informationen sollten alle Mitgliedstaaten verfügen, da sie diese bei der gegenseitigen Anerkennung von Zulassungen der betreffenden Arzneimittel benötigen. Deshalb sollte eine europäische Datenbank geschaffen werden, in der diese vertraulichen Angaben verwaltet 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 Einrichtungen beteiligt, die sich häufig in verschiedenen Mitgliedstaaten befinden. Die derzeitige Handhabung in den Mitgliedstaaten weist erhebliche Unterschiede im Hinblick auf die Modalitäten für den Beginn und die Durchführung sowie auf die Anforderungen an die klinischen Prüfungen auf. Deshalb treten Verzögerungen und Komplikationen auf, die eine wirkungsvolle Durchführung in der Gemeinschaft behindern. Aus diesem Grund sollte durch eine Harmonisierungsmaßnahme für ein einfacheres und schnelleres System gesorgt werden; dies erfordert ein eindeutiges, transparentes Verfahren und Bedingungen, die eine wirkungsvolle Koordinierung der klinischen Prüfungen durch die betreffenden Stellen in der Gemeinschaft ermöglichen und sich positiv auf die Vollendung des Binnenmarkts auswirken.

(9) (Unverändert)

(10) (Unverändert)

(11) (Unverändert)

(12) (Unverändert)

⁽¹⁾ ABl. L 281 vom 23.11.1995, S. 31.

URSPRÜNGLICHER VORSCHLAG

Die Durchführung klinischer Prüfungen muß regelmäßig an den wissenschaftlichen und technischen Fortschritt angepaßt werden, um einen optimalen Schutz der Versuchspersonen sicherzustellen. Deshalb wird ein beschleunigtes Verfahren zur Anpassung der Bestimmungen über die Durchführung klinischer Prüfungen an den technischen Fortschritt benötigt, bei dem im Rahmen eines „Ständigen Ausschusses für Humanarzneimittel“ für eine enge Zusammenarbeit zwischen der Kommission und den Mitgliedstaaten gesorgt wird —

HABEN FOLGENDE RICHTLINIE ERLASSEN:

KAPITEL I

Geltungsbereich und Begriffsbestimmungen*Artikel 1*

(1) Diese Richtlinie regelt klinische Prüfungen, einschließlich multizentrischer Prüfungen, an Versuchspersonen mit Arzneimitteln gemäß der Definition in Artikel 1 der Richtlinie 65/65/EWG. Anwendungsbeobachtungen fallen jedoch nicht unter diese Richtlinie.

(2) Die Gute Klinische Praxis bezeichnet international anerkannte ethische und wissenschaftliche Qualitätsanforderungen für die Planung, Durchführung und Aufzeichnung klinischer Prüfungen am Menschen sowie die Berichterstattung über diese Prüfungen. Die Einhaltung dieser Anforderungen gewährleistet, daß die Rechte, die Sicherheit und das Wohlergehen der Versuchspersonen im Einklang mit den auf die Deklaration von Helsinki (1964) zurückgehenden Grundsätzen geschützt werden und daß die Daten der klinischen Prüfung glaubwürdig sind.

(3) Die Grundsätze und Leitlinien der Guten Klinischen Praxis werden im Einklang mit dem Verfahren des Artikels 2 Buchstabe c) der Richtlinie 75/318/EWG in Form einer an die Mitgliedstaaten gerichteten Richtlinie verabschiedet. Ausführliche Leitlinien, die diesen Grundsätzen entsprechen, werden von der Kommission veröffentlicht und gegebenenfalls revidiert, um dem technischen und wissenschaftlichen Fortschritt Rechnung zu tragen.

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

GEÄNDERTER VORSCHLAG

(13) (Unverändert)

HABEN FOLGENDE RICHTLINIE ERLASSEN:

Geltungsbereich*Artikel 1*

(1) Ziel dieser Richtlinie ist die Regelung der Guten Klinischen Praxis bei klinischen Prüfungen, einschließlich multizentrischer Prüfungen, an Versuchspersonen mit dem Ziel der Entwicklung von Arzneimitteln im Sinne von Artikel 1 der Richtlinie 65/65/EWG des Rates. Klinische Prüfungen ohne chirurgischen Eingriff fallen jedoch nicht unter diese Richtlinie.

(2) Die Gute Klinische Praxis umfaßt ein Paket international anerkannter ethischer und wissenschaftlicher Qualitätsanforderungen an die Planung, Durchführung, Aufzeichnung und Mitteilung klinischer Prüfungen am Menschen. Die Einhaltung dieser Praxis gewährleistet, daß die Rechte, die Sicherheit und das Wohlergehen der Versuchspersonen im Einklang mit den Grundsätzen der geänderten Deklaration von Helsinki (1964) geschützt werden und daß die Ergebnisse der klinischen Prüfung glaubwürdig sind.

(3) (Unverändert)

(4) (Unverändert)

URSPRÜNGLICHER VORSCHLAG

GEÄNDERTER VORSCHLAG

Artikel 2

Für diese Richtlinie gelten folgende Begriffsbestimmungen:

unerwünschtes Ereignis: jedes medizinisch unerwünschte Vorkommnis, das einem Patienten oder einer an einer klinischen Prüfung teilnehmenden Person widerfährt, dem bzw. der ein Arzneimittel verabreicht wurde, und das nicht unbedingt in kausalem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht;

Nebenwirkung: jede schädliche und unbeabsichtigte Reaktion auf ein Prüfpräparat in jeglicher Dosierung;

klinische Prüfung: jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, um klinische, pharmakologische und/oder sonstige pharmakodynamische Wirkungen von Prüfpräparaten zu erforschen oder nachzuweisen und/oder alle Nebenwirkungen von Prüfpräparaten festzustellen und/oder die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel und die Ausscheidung von Prüfpräparaten zu untersuchen, mit dem Ziel, deren Unbedenklichkeit und/oder Wirksamkeit festzustellen.

Dies umfaßt klinische Prüfungen, die entweder an einer oder mehreren Prüfstellen in einem oder mehreren Mitgliedstaaten durchgeführt werden, schließt jedoch die Anwendungsbeobachtung aus;

Ethik-Kommission: ein unabhängiges Gremium, das sich aus im Gesundheitswesen und in nichtmedizinischen Bereichen tätigen Personen zusammensetzt, für den Rechtsschutz, die Sicherheit und das Wohlergehen von an einer klinischen Prüfung teilnehmenden Personen verantwortlich ist und diesen Schutz öffentlich gewährleistet, indem es unter anderem zu dem Prüfplan, der Eignung des bzw. der Prüfer, den Einrichtungen sowie den Methoden und dem Material zur Erlangung und zum Nachweis der Einwilligung der Versuchspersonen nach vorheriger Aufklärung Stellung nimmt;

Begriffsbestimmungen

Artikel 2

Für diese Richtlinie gelten folgende Begriffsbestimmungen:

1. *klinische Prüfung*: jede am Menschen durchgeführte Untersuchung mit dem Ziel, klinische, pharmakologische und/oder sonstige pharmakodynamische Wirkungen von Prüfpräparaten zu erforschen oder zu bestätigen und/oder alle Nebenwirkungen von Prüfpräparaten festzustellen und/oder die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel und die Ausscheidung von Prüfpräparaten zu untersuchen, um deren Unbedenklichkeit und/oder Wirksamkeit festzustellen.

Dies umfaßt klinische Prüfungen, die im Verlauf der klinischen Prüfungen an einer oder mehreren Prüfstellen durchgeführt werden;

2. *multizentrische 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. Die Prüfstellen können sich in einem einzigen Mitgliedstaat, in mehreren Mitgliedstaaten und/oder in Mitgliedstaaten und Drittländern befinden;

3. *klinische Prüfungen ohne chirurgischen Eingriff*: klinische Prüfung, bei der die Auswahl der Teilnehmer, die Verschreibung der Arzneimittel, die Durchführung der Prüfungen und die medizinischen und biologischen Untersuchungen der Teilnehmer im Rahmen der täglichen medizinischen Praxis erfolgen;

4. *Prüfpräparat*: eine pharmazeutische Formulierung eines Wirkstoffs oder Placebos, die in einer klinischen Prüfung geprüft oder als Referenzsubstanz verwendet wird. Ferner ein zugelassenes Erzeugnis, das in einer anderen als der zugelassenen Form verwendet oder zusammengesetzt (formuliert oder verpackt) oder für eine nicht zugelassene Anwendung eingesetzt wird bzw. das verwendet wird, um zusätzliche Informationen über eine zugelassene Anwendung zu erhalten;

URSPRÜNGLICHER VORSCHLAG

Inspektion: offiziell von einer zuständigen Behörde durchgeführte Überprüfung von Unterlagen, Einrichtungen, Aufzeichnungen, Qualitätssicherungssystemen und allen sonstigen Hilfsmitteln, die nach Ansicht der zuständigen Behörde im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung stehen und die sich an der Prüfstelle, in den Einrichtungen des Sponsors und/oder des Auftragsforschungsinstituts oder aber in sonstigen Einrichtungen befinden können, die von der zuständigen Behörde als angemessen erachtet werden;

Prüfpräparat: eine pharmazeutische Formulierung eines Wirkstoffs oder Placebos, die geprüft oder als Referenzsubstanz in einer klinischen Prüfung verwendet wird. Ferner ein zugelassenes Erzeugnis, wenn es in einer anderen als der zugelassenen Form verwendet oder zusammengesetzt (formuliert oder verpackt) oder für eine nicht zugelassene Anwendung eingesetzt wird oder wenn es verwendet wird, um zusätzliche Informationen über eine zugelassene Anwendung zu erhalten;

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;

Information für Prüfer: eine Zusammenstellung der für die Untersuchungen mit Prüfpräparaten an Versuchspersonen relevanten klinischen und nichtklinischen Daten über die betreffenden Präparate;

multizentrische 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. Die Prüfstellen können sich in einem einzigen Mitgliedstaat, in mehreren Mitgliedstaaten und/oder in Mitgliedstaaten und Drittländern befinden;

Anwendungsbeobachtung: eine klinische Prüfung, bei der die Auswahl von Versuchspersonen oder die Zuweisung von Arzneimitteln oder die durchgeführten Untersuchungen oder das medizinische und biologische Follow-up von Versuchspersonen unter die übliche medizinische Praxis fallen;

GEÄNDERTER VORSCHLAG

5. *Sponsor:* Person, Unternehmen, Institution oder Organisation, die die Verantwortung für die Inangriffnahme, das Management und/oder die Finanzierung einer klinischen Prüfung übernimmt;

6. *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;

7. *Information für den Prüfer:* eine Zusammenstellung klinischer und nichtklinischer Daten über die Prüfpräparate mit Relevanz für die entsprechenden Prüfungen an Versuchspersonen;

8. *Prüfplan:* Unterlagen, in denen Zielsetzung, 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.

9. *Versuchsperson:* eine Person, die entweder als Empfänger des Prüfpräparats oder als Mitglied einer Kontrollgruppe, d. h. als Empfänger eines Placebopräparats bzw. eines anderen Arzneimittels, an einer klinischen Prüfung teilnimmt;

10. *informierte Einwilligung:* Entscheidung, freiwillig an einer klinischen Prüfung teilzunehmen, die nach vorheriger Unterrichtung über alle wesentlichen Aspekte der Prüfung erteilt wird; diese Einwilligung muß durch jeden einwilligungsfähigen volljährigen Teilnehmer bzw. bei Minderjährigen oder Behinderten durch die Eltern bzw. den Vormund oder eine gesetzlich verantwortliche Person in schriftlicher Form erteilt werden;

URSPRÜNGLICHER VORSCHLAG

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 nachfolgende Fassungen und Änderungen;

schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis oder schwerwiegende Nebenwirkung: jedes medizinisch unerwünschte Vorkommnis, das bei jeglicher Dosierung zum Tode führt, lebensbedrohlich ist, eine (unbedingte) stationäre Behandlung des Patienten bzw. eine Verlängerung des Krankenhausaufenthalts erforderlich macht oder zu dauerhafter bzw. signifikanter Behinderung/Arbeitsunfähigkeit führt, oder aber eine angeborene Mißbildung/ein Geburtsfehler;

Sponsor: Person, Unternehmen, Institution oder Organisation, die die Verantwortung für die Inangriffnahme, das Management und/oder die Finanzierung einer klinischen Prüfung übernimmt;

Versuchsperson: eine Person, die entweder als Empfänger des Prüfpräparats oder als Mitglied einer Kontrollgruppe an einer klinischen Prüfung teilnimmt;

unerwartete Nebenwirkung: eine in der Information für Prüfer oder gegebenenfalls in der Zusammenfassung der Erzeugnismerkmale nicht erwähnte Nebenwirkung.

GEÄNDERTER VORSCHLAG

11. *Ethik-Kommission:* unabhängiges Gremium, das sich aus im Gesundheitswesen und in nichtmedizinischen Bereichen tätigen Personen zusammensetzt, für den Schutz der Rechte, die Sicherheit und das Wohlergehen der Versuchspersonen verantwortlich ist und diesen Schutz öffentlich gewährleistet, indem es unter anderem zu dem Prüfplan, der Eignung der Prüfer und der Einrichtungen sowie den Methoden und dem Material zur Information der Versuchspersonen vor deren Einwilligung Stellung nimmt.
12. *Inspektion:* offiziell von einer zuständigen Behörde durchgeführte Überprüfung von Unterlagen, Einrichtungen, Aufzeichnungen, Qualitätssicherungssystemen und allen sonstigen Hilfsmitteln, die nach Ansicht der zuständigen Behörde im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung stehen und die sich an der Prüfstelle, in den Einrichtungen des Sponsors und/oder des Auftragsforschungsinstituts oder aber in sonstigen Einrichtungen befinden können, deren Inspektion von der zuständigen Behörde für erforderlich gehalten wird;
13. *unerwünschtes Ereignis:* jedes medizinisch unerwünschte Vorkommnis, das Patienten oder Versuchspersonen widerfährt, denen ein bestimmtes Arzneimittel verabreicht wurde, und das nicht unbedingt in kausalem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht;
14. *Nebenwirkung:* jede schädliche und unbeabsichtigte Reaktion auf ein Prüfpräparat in jeglicher Dosierung;
15. *schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis oder schwerwiegende Nebenwirkung:* jedes unerwünschte Ereignis bzw. jede Nebenwirkung, das/die unabhängig von der Dosierung zum Tode führt, für die Versuchsperson lebensbedrohlich ist, eine stationäre Behandlung bzw. eine Verlängerung des Krankenhausaufenthalts unbedingt erforderlich macht, zu dauerhafter bzw. signifikanter Behinderung/Arbeitsunfähigkeit führt oder sich als angeborene Anomalie oder Mißbildung äußert;
16. *unerwartete Nebenwirkung:* eine in der Information für den Prüfer bzw. bei bereits zugelassenen Arzneimitteln in der Zusammenfassung der Erzeugnismerkmale nicht erwähnte Nebenwirkung.

URSPRÜNGLICHER VORSCHLAG

GEÄNDERTER VORSCHLAG

KAPITEL II

Schutz von Versuchspersonen*Artikel 3*

(1) Diese Richtlinie berührt nicht die in den Mitgliedstaaten zum Schutz von Versuchspersonen getroffenen Maßnahmen.

(2) Eine klinische Prüfung darf nur durchgeführt werden, wenn die Risiken für die Versuchsperson nicht in unangemessenem Verhältnis zu dem potentiellen Nutzen der medizinischen Forschung stehen. Das Recht der Versuchsperson auf körperliche und geistige Unversehrtheit sowie das Recht auf Privatsphäre müssen gewahrt werden.

(3) Für die medizinische Versorgung einer Versuchsperson und die medizinischen Entscheidungen in bezug auf dieselbe ist angemessen qualifiziertes medizinisches Personal oder gegebenenfalls ein Zahnarzt verantwortlich.

(4) Der Versuchsperson steht eine vom Prüfteam unabhängige Kontaktstelle zur Verfügung, bei der sie weitere Informationen einholen kann.

Stellungnahme der Ethik-Kommission*Artikel 4*

(1) Aufgabe und Verantwortung einer Ethik-Kommission ist es, die Rechte, die Sicherheit und das Wohlergehen aller Versuchspersonen sicherzustellen.

Schutz von Versuchspersonen*Artikel 3*

(1) Diese Richtlinie berührt nicht die in den Mitgliedstaaten zum Schutz von Versuchspersonen getroffenen Maßnahmen, wenn diese umfassender sind als die Richtlinie und sofern sie mit den Verfahren und Fristen dieser Richtlinie übereinstimmen.

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

- a) die Risiken für die Versuchsperson nicht in unangemessenem Verhältnis zu dem potentiellen medizinischen Nutzen stehen;
- b) das Recht der Versuchsperson auf körperliche und geistige Unversehrtheit sowie auf Privatsphäre gewahrt werden;
- c) die Versuchsperson ihre informierte Einwilligung förmlich erteilt hat;
- d) die Versuchsperson durch Widerruf der informierten Einwilligung gemäß Artikel 2 ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung jederzeit beenden kann, ohne daß ihr daraus Nachteile entstehen.

(3) (Unverändert)

(4) Der Sponsor muß dafür sorgen, daß der Versuchsperson eine vom Prüfteam unabhängige Kontaktstelle zur Verfügung steht, bei der sie weitere Informationen über den Ablauf der klinischen Prüfung einholen kann, wenn dadurch persönliche Auswirkungen auf die Versuchsperson entstehen können.

Stellungnahme der Ethik-Kommission*Artikel 4*

(1) Die Mitgliedstaaten ergreifen zur Durchführung klinischer Prüfungen im Sinne dieser Richtlinie alle Maßnahmen, um Ethik-Kommissionen gemäß Artikel 2 zu schaffen und diesen ihre Arbeit zu ermöglichen.

(2) Die Ethik-Kommission muß ihre Stellungnahme vor Beginn der klinischen Prüfung, zu der sie befaßt wurde, abgeben.

URSPRÜNGLICHER VORSCHLAG

Die Ethik-Kommission prüft bei der Ausarbeitung ihrer Stellungnahme zumindest die Relevanz der klinischen Prüfung, die Planung, den Prüfplan, die Eignung des Prüfers, das zuständige Personal und die zur Verfügung stehenden Einrichtungen, ferner die Angemessenheit und Vollständigkeit der schriftlichen Auskünfte für die Versuchspersonen, ihre Verwandten, den Vormund und erforderlichenfalls den gesetzlichen Vertreter oder sonstige Personen, deren Zustimmung erforderlich ist, die Bereitstellung einer Entschädigung/Behandlung bei Verletzung oder im Falle des Todes einer Versuchsperson, die bzw. der auf eine klinische Prüfung zurückzuführen ist, sowie jede Art von Versicherung oder Schadenersatz zur Deckung der Haftung von Prüfer und Sponsor und inwieweit Prüfer und Versuchspersonen für ihre Teilnahme an der Prüfung entlohnt/entschädigt werden können.

(2) Die Stellungnahme einer Ethik-Kommission muß vor Beginn einer klinischen Prüfung vorliegen.

(3) Für die Stellungnahme einer Ethik-Kommission ist ein mit Unterlagen versehener Antrag vorzulegen. Die schriftliche Stellungnahme der Ethik-Kommission wird dem Antragsteller innerhalb von 30 Tagen nach Erhalt eines gültigen Antrags schriftlich vorgelegt.

(4) Innerhalb dieses Zeitraums kann die Ethik-Kommission zusätzlich zu den bereits vorgelegten Informationen ein einziges Mal weitere Informationen anfordern. In diesem Fall verlängert sich der Zeitraum um weitere 30 Tage.

Artikel 5

(1) Die Mitgliedstaaten legen ein Verfahren fest, wonach für den betreffenden Mitgliedstaat eine einzige Stellungnahme einer Ethik-Kommission abgegeben wird. Für multizentrische klinische Prüfungen, die in mehr als einem Mitgliedstaat durchgeführt werden, führt dieses Verfahren zu einer einzigen Stellungnahme für den betreffenden Mitgliedstaat.

GEÄNDERTER VORSCHLAG

(3) Die Ethik-Kommission berücksichtigt bei der Ausarbeitung ihrer Stellungnahme insbesondere folgende Elemente:

- a) die Relevanz der klinischen Prüfung und ihrer Planung;
- b) den Prüfplan;
- c) die Eignung des Prüfers und seiner Mitarbeiter;
- d) die zur Verfügung stehenden Einrichtungen;
- e) die Angemessenheit und Vollständigkeit der schriftlichen Auskünfte an die Versuchspersonen, ihre Verwandten, den Vormund und erforderlichenfalls den gesetzlichen Vertreter, dessen Zustimmung erforderlich ist;
- f) die Vorkehrungen für Schadenersatz oder Entschädigung bei Schäden oder bei Todesfall, wenn diese auf die klinische Prüfung zurückzuführen sind;
- g) jede Art von Versicherung oder Schadenersatz zur Deckung der Haftung von Prüfer und Sponsor;
- h) die Modalitäten für die Entlohnung bzw. Entschädigung von Prüfern und Versuchspersonen für ihre Teilnahme an der Prüfung;

(Siehe Absatz 2)

(4) Um die Stellungnahme einer Ethik-Kommission zu erhalten, legt der Sponsor dieser einen mit detaillierten Unterlagen zu der geplanten Prüfung versehenen Antrag vor. Die Ethik-Kommission übermittelt dem Sponsor und der zuständigen Behörde des betreffenden Mitgliedstaats innerhalb von 30 Tagen nach offiziellem Eingang des Antrags ihre mit Gründen versehene Stellungnahme.

(5) Während der Prüfung des Antrags auf eine Stellungnahme kann die Ethik-Kommission nur ein einziges Mal zusätzliche Informationen zu den vom Sponsor bereits vorgelegten Informationen anfordern. In diesem Fall verlängert sich der Zeitraum bis zur Abgabe der endgültigen Stellungnahme der Ethik-Kommission über die geplante klinische Prüfung um weitere 30 Tage ab dem Eingang der zusätzlichen Informationen.

Artikel 5

(1) Für multizentrische klinische Prüfungen auf dem Hoheitsgebiet eines einzigen Mitgliedstaats legen die Mitgliedstaaten ein Verfahren fest, wonach für den betreffenden Mitgliedstaat eine einzige Stellungnahme einer Ethik-Kommission abgegeben wird. Bei multizentrischen klinischen Prüfungen, die für mehr als einen Mitgliedstaat von Interesse sind, wird für jeden der betroffenen Mitgliedstaaten eine einzige Stellungnahme einer Ethik-Kommission abgegeben.

URSPRÜNGLICHER VORSCHLAG

(2) Die Mitgliedstaaten können zusätzlich eine Stellungnahme der Ethik-Kommission der einzelnen Prüfstelle zu den Einrichtungen und Möglichkeiten der betreffenden Stelle im Hinblick auf die vorgeschlagene klinische Prüfung vorsehen. Innerhalb von 15 Tagen nach Erhalt der in Absatz 1 genannten Stellungnahme befürwortet die Ethik-Kommission der Prüfstelle durch Abgabe einer Stellungnahme die Durchführung der Prüfung in der betreffenden Prüfstelle oder lehnt diese ab.

Artikel 6

In Absprache mit den Mitgliedstaaten und den betreffenden Parteien erstellt die Kommission ausführliche Leitlinien für die Formalisierung des Antrags und die Unterlagen, die mit dem Antrag auf Stellungnahme einer Ethik-Kommission vorzulegen sind, sowie für geeignete Garantien zum Schutz persönlicher Daten, insbesondere im Hinblick auf die den Versuchspersonen vorzulegenden Informationen

KAPITEL III

Beginn einer klinischen Prüfung*Artikel 7*

(1) Vor Beginn einer klinischen Prüfung reicht der Sponsor in den Mitgliedstaaten, in denen die Prüfung stattfinden soll, einen Antrag ein.

(2) Die Mitgliedstaaten erteilen den Sponsoren die Erlaubnis, mit den klinischen Prüfungen zu beginnen, sobald die Ethik-Kommission eine befürwortende Stellungnahme abgegeben hat. Sie können jedoch festlegen, daß auf bestimmte klinische Prüfungen die Bestimmungen von Absatz 3 Anwendung finden.

(3) Bei klinischen Prüfungen, die nicht unter die Bestimmungen von Absatz 2 fallen, erteilen die Mitgliedstaaten einem Sponsor die Erlaubnis, nach Ablauf einer Frist von 30 Tagen nach Erhalt eines gültigen Antrags mit den klinischen Prüfungen zu beginnen, es sei denn daß innerhalb dieses Zeitraums begründete Einwände mitgeteilt wurden.

GEÄNDERTER VORSCHLAG

(2) Bei einer multizentrischen klinischen Prüfung können die Mitgliedstaaten zudem vorsehen, daß die Ethik-Kommission einer der beteiligten Prüfstellen eine Stellungnahme abgibt, die allein die betreffende Einrichtung und deren Möglichkeiten zur Durchführung der vorgeschlagenen klinischen Prüfung betrifft. Die Ethik-Kommission der betreffenden Prüfstelle gibt ihre mit Gründen versehene Stellungnahme innerhalb von 15 Tagen nach Erhalt der in Absatz 1 genannten Stellungnahme ab; bei einer ablehnenden Stellungnahme kann die klinische Prüfung in der betreffenden Prüfstelle unbeschadet der Situation in den anderen Prüfstellen und der Stellungnahme nach Absatz 1 nicht stattfinden.

Artikel 6

(Unverändert)

Beginn einer klinischen Prüfung*Artikel 7*

Die Mitgliedstaaten sorgen dafür, daß der Beginn einer klinischen Prüfung gemäß dem nachfolgend beschriebenen Verfahren verläuft:

1. Vor Beginn einer klinischen Prüfung unterrichtet der Sponsor bei der Übermittlung des Antrags auf eine Stellungnahme gemäß Artikel 4 Absatz 4 gleichzeitig die zuständige Behörde des bzw. der Mitgliedstaaten, in dem/denen die Prüfung stattfinden soll, über seine Absicht, die Prüfung durchzuführen.
2. Der Sponsor kann mit der klinischen Prüfung erst beginnen, wenn die Ethik-Kommission eine befürwortende Stellungnahme abgegeben hat und die zuständigen Behörden des betreffenden Mitgliedstaats innerhalb von 30 Tagen ab dem Eingang der Mitteilung gemäß Nummer 1 dem Sponsor keine begründeten Einwände übermittelt haben.

URSPRÜNGLICHER VORSCHLAG

Innerhalb von 30 Tagen nach Erhalt der vorgenannten Einwände kann der Sponsor nur ein einziges Mal den Antrag ändern, um den in der Mitteilung genannten Einwänden gebührend Rechnung zu tragen. Ändert der Sponsor den Antrag nicht entsprechend ab, gilt der Antrag als abgelehnt.

(4) Änderungen des Prüfplans werden den Mitgliedstaaten mitgeteilt. Diese Änderungen gelten als angenommen, es sei denn die zuständige Behörde teilt innerhalb von 30 Tagen Einwände mit.

Für den Fall, daß Einwände geltend gemacht werden, ist das Verfahren von Absatz 3 anzuwenden.

(5) Ungeachtet der Bestimmungen von Absatz 4 können vom Sponsor vorübergehend dringliche Sicherheitsmaßnahmen getroffen werden, um für Versuchspersonen eine unmittelbare Gefahr auszuschalten.

GEÄNDERTER VORSCHLAG

Ist dies jedoch der Fall, kann der Sponsor innerhalb von 30 Tagen nach Erhalt der begründeten Einwände der zuständigen Behörden des betreffenden Mitgliedstaats ein einziges Mal die Mitteilung gemäß Nummer 1 inhaltlich ändern, um die vorgebrachten Einwände zu berücksichtigen. Ändert der Sponsor die Mitteilung nicht entsprechend ab, gilt dies als abgelehnt und kann die klinische Prüfung nicht stattfinden.

3. Bei klinischen Prüfungen mit Prüfpräparaten, die die Merkmale der in Teil A des Anhangs der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 beschriebenen Arzneimittel aufweisen, und insbesondere bei für die Gen- und Zelltherapie bestimmten Erzeugnissen, geht eine Kopie der Mitteilung gemäß Nummer 1 bzw. der gemäß Nummer 2 geänderten Mitteilung an die Europäische Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln.

Bei klinischen Prüfungen mit Prüfpräparaten, die die Merkmale der in Teil B des Anhangs der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 beschriebenen Arzneimittel aufweisen können, steht es dem Sponsor frei, der Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln eine Kopie der Mitteilung gemäß Nummer 1 bzw. der gemäß Nummer 2 geänderten Mitteilung zu übermitteln.

4. Bei Arzneimitteln, die unter Teil A des Anhangs der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 fallen, und bei Arzneimitteln mit besonderen Merkmalen, die in einer gemäß dem Verfahren nach Artikel 2 Buchstabe c) der Richtlinie 75/318/EWG verabschiedeten Richtlinie beschrieben sind, darf die klinische Prüfung erst nach vorheriger schriftlicher Genehmigung beginnen.

Die Genehmigung für den Beginn einer klinischen Prüfung ergeht durch die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten innerhalb von 60 Tagen ab Eingang der Mitteilung gemäß Nummer 1 und nach Abgabe einer befürwortenden Stellungnahme durch die Ethik-Kommission unbeschadet des Verfahrens für Einwände gemäß Nummer 2.

Die Genehmigung für den Beginn einer klinischen Prüfung ist an den Sponsor gerichtet. Die Ethik-Kommission und die Europäische Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln werden über die Erteilung der Genehmigung unterrichtet.

(Siehe Artikel 8 Nummer 1 neu)

(Siehe Artikel 8 Nummer 2 neu)

URSPRÜNGLICHER VORSCHLAG

(6) Innerhalb von 90 Tagen nach Abschluß einer klinischen Prüfung unterrichtet der Sponsor die Mitgliedstaaten davon, daß die Prüfung abgeschlossen ist. Bei vorzeitiger Beendigung der klinischen Prüfung verkürzt sich diese Frist auf 15 Tage.

(7) Die Kommission legt in Absprache mit den Mitgliedstaaten ausführliche Leitlinien für die Formalisierung und den Inhalt der Anträge fest, ferner für die vorzulegenden Unterlagen in bezug auf Qualität und Herstellung des Prüfpräparats, alle toxikologischen und pharmakologischen Prüfungen, den Prüfplan und die klinischen Auskünfte zum Prüfpräparat, einschließlich der Information für den Prüfer, sowie den Inhalt der Mitteilung bei Abschluß der klinischen Prüfung.

GEÄNDERTER VORSCHLAG

(Siehe Artikel 8 Nummer 3 neu)

5. Die Kommission erstellt in Absprache mit den Mitgliedstaaten ausführliche Leitlinien für die Vorlage und den Inhalt der Mitteilung gemäß Nummer 1 sowie für die mit der Mitteilung 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 Information für den Prüfer, sowie den Inhalt der Mitteilung bei Abschluß der klinischen Prüfung.

Durchführung einer klinischen Prüfung

Artikel 8

(neu)

Die Durchführung einer klinischen Prüfung kann gemäß den nachfolgend beschriebenen Modalitäten geändert werden:

1. Nach dem Beginn der klinischen Prüfung kann der Sponsor am Prüfplan signifikante Änderungen vornehmen im Zusammenhang mit der Sicherheit der Versuchspersonen, den Kriterien für die wissenschaftliche Bewertung und die Annahme bzw. den Ausschluß von Versuchspersonen, der Anzahl der Versuchspersonen, der Dauer der Behandlung, der Dosierung des Prüfpräparats sowie der klinischen und biologischen Prüfungen im Rahmen der Begleitung der Versuchspersonen. In diesem Fall unterrichtet der Sponsor die zuständigen Behörden des bzw. der betreffenden Mitgliedstaaten über die Gründe und den Inhalt der Änderungen und informiert die zuständige(n) Ethik-Kommission(en) und die Europäische Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln, ob die betreffende klinische Prüfung den Bestimmungen von Artikel 7 Nummer 4 Unterabsatz 1 entspricht.

Die Ethik-Kommission gibt auf der Grundlage der in Artikel 4 Absatz 3 aufgeführten Elemente und unter Berücksichtigung der Bestimmungen von Artikel 5 innerhalb von 30 Tagen ab ihrer Befassung eine Stellungnahme zu dem Änderungsvorschlag 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 innerhalb von 30 Tagen ab Mitteilung der signifikanten Änderungen keine begründeten Einwände gegen die Änderungen vorgebracht haben, führt der Sponsor die klinische Prüfung mit 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.

URSPRÜNGLICHER VORSCHLAG

GEÄNDERTER VORSCHLAG

Bei klinischen Prüfungen, für die eine vorherige schriftliche Genehmigung gemäß Artikel 7 Nummer 4 erforderlich ist, darf der Sponsor die klinische Prüfung nur dann gemäß dem geänderten Prüfplan fortsetzen, wenn die Ethik-Kommission eine befürwortende Stellungnahme abgeben und die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten unter Berücksichtigung der Änderungen eine neue Genehmigung erteilt haben.

2. Unbeschadet der Bestimmungen von Nummer 1 ergreift der Sponsor bei Eintreten bestimmter Umstände, insbesondere bei unerwarteten Ereignissen oder Nebenwirkungen, dringliche Sicherheitsmaßnahmen, um die Versuchspersonen vor unmittelbarer Gefahr zu schützen. Der Sponsor unterrichtet die zuständigen Behörden und die Ethik-Kommission entsprechend.
3. Innerhalb von 90 Tagen nach Abschluß 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 vorzeitigen Abbruch eindeutig anzugeben.

Informationsaustausch*Artikel 8*

(1) Auszüge des ursprünglichen Antrags, geeignete Änderungen und die Mitteilung über den Abschluß der klinischen Prüfung werden von den Mitgliedstaaten, in deren Hoheitsgebiet die Prüfung durchgeführt wird, in eine Datenbank eingespeist die nur den Mitgliedstaaten, der Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln und der Kommission zugänglich ist.

(2) Auf Anfrage eines Mitgliedstaates oder der Kommission teilt die zuständige Behörde, der die klinische Prüfung mitgeteilt wurde, alle geeigneten Informationen zu dieser Prüfung mit.

(3) Bei multizentrischen klinischen Prüfungen, die in mehr als einem Mitgliedstaat durchgeführt werden, kann die Kommission, sofern Unterschiede zwischen den Mitgliedstaaten bestehen, die betreffenden Mitgliedstaaten auffordern, die Gründe für die Unterschiede festzustellen, die von allen Mitgliedstaaten geprüft werden müssen.

Informationsaustausch*Artikel 9*

(ehemaliger Artikel 8)

(1) Auszüge der Mitteilung gemäß Artikel 7 Absatz 1, etwaiger Änderungen dieser Mitteilung gemäß Artikel 7 Absatz 2, etwaiger Änderungen des Prüfplans gemäß Artikel 8 Absatz 1, die befürwortende Stellungnahme der Ethik-Kommission sowie die Mitteilung über den Abschluß der klinischen Prüfung werden von den Mitgliedstaaten, auf deren Hoheitsgebiet die Prüfung durchgeführt wird, in eine Datenbank eingespeist, auf die nur die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten, die Europäische Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln und die Kommission Zugriff haben.

(2) Auf Anfrage eines Mitgliedstaats, der Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln oder der Kommission teilt die zuständige Behörde, der die klinische Prüfung gemäß Artikel 7 Absatz 1 mitgeteilt wurde, alle ergänzenden Informationen mit, die im Zusammenhang mit der betreffenden Prüfung noch nicht in die europäische Datenbank eingegeben wurden.

(3) Bei multizentrischen klinischen Prüfungen, an denen mehr als ein Mitgliedstaat beteiligt ist, kann die Kommission, sofern zwischen den Mitgliedstaaten Unterschiede hinsichtlich der Bedingungen für den Beginn bzw. die Durchführung der klinischen Prüfung bestehen, die betreffenden Mitgliedstaaten auffordern, die Gründe für diese Unterschiede anzugeben, die dann von allen Mitgliedstaaten in einer von der Kommission und der Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln koordinierten Maßnahme geprüft werden.

URSPRÜNGLICHER VORSCHLAG

(4) Die Kommission legt in Absprache mit den Mitgliedstaaten ausführliche Leitlinien für die in diese Datenbank aufzunehmenden relevanten Angaben sowie die Methoden der elektronischen Datenübermittlung fest.

Artikel 9

(1) Sofern die Bedingungen des Antrags nicht mehr eingehalten oder neue Informationen verfügbar werden, die Zweifel hinsichtlich der Unbedenklichkeit oder der wissenschaftlichen Erkenntnisse aufwerfen, kann der Mitgliedstaat die Prüfung aufschieben oder untersagen. Er unterrichtet die anderen Mitgliedstaaten und die Kommission unverzüglich davon.

Der Mitgliedstaat unterrichtet die anderen Mitgliedstaaten und die Kommission unter Angabe der Gründe von den getroffenen Entscheidungen.

(2) Ist ein Mitgliedstaat der Auffassung, daß der Sponsor oder der Prüfer ihre festgelegten Verpflichtungen nicht mehr erfüllen, unterrichtet er die anderen Mitgliedstaaten und die Kommission unter Angabe ausführlicher Gründe und der getroffenen Maßnahmen unverzüglich davon.

Der Mitgliedstaat unterrichtet die Kommission unverzüglich von der Einleitung etwaiger Verstoßverfahren.

KAPITEL IV

Herstellung, Einfuhr und Etikettierung von Prüfpräparaten*Artikel 10*

(1) Die Mitgliedstaaten treffen alle geeigneten Maßnahmen, um sicherzustellen, daß Herstellung und Einfuhr von Prüfpräparaten der Erlaubnis gemäß Artikel 16 der Richtlinie 75/319/EWG ⁽¹⁾ des Rates unterliegen.

⁽¹⁾ ABl. L 147 vom 9.6.1975, S. 13.

GEÄNDERTER VORSCHLAG

(4) Die Kommission erstellt in Absprache mit den Mitgliedstaaten ausführliche Leitlinien für die Informationen, die in die europäische Datenbank einzugeben sind, die sie in Zusammenarbeit mit der Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln verwaltet, sowie für die Methoden der elektronischen Datenübermittlung. Bei der Erstellung der detaillierten Leitlinien ist streng auf die Vertraulichkeit der Daten zu achten.

Verstöße*Artikel 10*

(ehemaliger Artikel 9)

(1) Sofern ein Mitgliedstaat objektive Gründe zur Annahme hat, daß die Bedingungen der Mitteilung gemäß Artikel 7 Absatz 1 nicht mehr gegeben sind, oder über neue Informationen verfügt, die Zweifel hinsichtlich der Unbedenklichkeit oder der wissenschaftlichen Grundlage der klinischen Prüfung aufwerfen, kann der Mitgliedstaat die klinische Prüfung aufschieben oder untersagen; diese Entscheidung muß dem Sponsor mitgeteilt werden.

Der betreffende Mitgliedstaat unterrichtet ferner unverzüglich die anderen Mitgliedstaaten, die betreffende Ethik-Kommission, die Europäische Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln und die Kommission über seine Entscheidung, die Prüfung aufzuschieben bzw. zu untersagen, und gibt seine Gründe hierfür an.

(2) Sofern ein Mitgliedstaat objektive Gründe für die Annahme hat, daß der Sponsor oder der Prüfer ihre Verpflichtungen nicht mehr erfüllen, informiert er die betreffende Person entsprechend und teilt ihr einen Aktionsplan mit, den er für nötig hält, um dieser Situation abzuweichen. Der betreffende Mitgliedstaat unterrichtet die Ethik-Kommission, die anderen Mitgliedstaaten und die Kommission unverzüglich über diesen Aktionsplan.

(3) Falls ein Mitgliedstaat sich aufgrund der Mißachtung der Bestimmungen über die Durchführung einer klinischen Prüfung gezwungen sieht, ein Verwaltungsverfahren oder gerichtliches Verfahren gegen den Sponsor oder Prüfer einzuleiten, informiert er unverzüglich die anderen Mitgliedstaaten, die Kommission sowie gegebenenfalls die Europäische Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln darüber.

Herstellung, Einfuhr und Etikettierung von Prüfpräparaten*Artikel 11*

(ehemaliger Artikel 10)

(1) Die Mitgliedstaaten treffen alle geeigneten Maßnahmen, um sicherzustellen, daß die Herstellung von für klinische Prüfungen in der Europäischen Gemeinschaft bestimmten Prüfpräparaten, unabhängig davon, ob diese auf dem Hoheitsgebiet eines Mitgliedstaats oder in einem Drittland hergestellt werden, gemäß den Bestimmungen der Richtlinie 91/356/EWG ⁽¹⁾ der Kommission über die Grundsätze der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel sowie den damit verbundenen Bestimmungen erfolgt.

⁽¹⁾ ABl. L 193 vom 17.7.1991, S. 30.

URSPRÜNGLICHER VORSCHLAG

(2) Die Kapitel IV und V der Richtlinie 75/319/EWG gelten für Prüfpräparate.

(3) Eine Person, die in einem Mitgliedstaat zum Zeitpunkt des Inkrafttretens dieser Richtlinie die Tätigkeit der Person gemäß Artikel 21 der Richtlinie 75/319/EWG im Zusammenhang mit Prüfpräparaten in diesem Mitgliedstaat ausübt, ohne daß sie jedoch den Bestimmungen der Artikel 23 und 24 der Richtlinie 75/319/EWG entspricht, ist befugt, diese Tätigkeit zwecks Herstellung von Prüfpräparaten in dem betreffenden Mitgliedstaat weiterhin auszuüben.

Artikel 11

(1) Für Prüfpräparate werden die Angaben, die zumindest in der bzw. den Landessprachen 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 den Bestimmungen des Artikels 19 Buchstabe a) der Richtlinie 75/319/EWG zu erstellenden Leitfaden für die Gute Herstellungspraxis über Prüfpräparate veröffentlicht.

KAPITEL V

Übereinstimmung*Artikel 12*

(1) Die Übereinstimmung mit den Anforderungen der Guten Klinischen Praxis wird im Auftrag der Gemeinschaft durch von den Mitgliedstaaten benannten Inspektoren sichergestellt, die in den betreffenden Stellen, einschließlich der Prüfstelle und des Herstellungsorts, in allen an der Prüfung beteiligten Laboratorien und/oder den Einrichtungen des Sponsors Inspektionen durchführen.

(2) Im Anschluß an die Inspektion wird ein Inspektionsbericht erstellt, der dem Sponsor, den anderen Mitgliedstaaten oder der Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln auf Anfrage zur Verfügung zu stellen ist.

GEÄNDERTER VORSCHLAG

(2) Die Mitgliedstaaten genehmigen die Einfuhr von Prüfpräparaten aus Drittländern und ihren freien Verkehr in der Gemeinschaft unter der Voraussetzung, daß die gemäß Absatz 3 sachkundige Person nachprüfen kann, ob die Qualitätskontrolle und die Freigabe der Charge gemäß den Bestimmungen von Absatz 1 erfolgten.

(3) Jede Person, die zum Zeitpunkt des Inkrafttretens 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 des Rates genannten Person ausübt, ohne die Bedingungen der Artikel 23 und 24 der Richtlinie 75/319/EWG des Rates zu erfüllen, ist befugt, diese Tätigkeit, im Zusammenhang mit der Herstellung von Prüfpräparaten in dem betreffenden Mitgliedstaat weiterhin auszuüben.

Etikettierung*Artikel 12*

(ehemaliger Artikel 11)

(Unverändert)

Übereinstimmung mit der Guten Klinischen Praxis*Artikel 13*

(ehemaliger Artikel 12)

(1) Die Übereinstimmung mit den Anforderungen der Guten Klinischen Praxis wird durch von den Mitgliedstaaten benannte Inspektoren überprüft, die in den an einer klinischen Prüfung beteiligten Stellen, einschließlich der Prüfstelle(n), des Herstellungsorts des Prüfpräparats, aller an der Prüfung beteiligten Laboratorien und/oder den Einrichtungen des Sponsors, sofern dort Analysen stattfinden, Inspektionen durchführen.

Um die Inspektionen kümmert sich ein Mitgliedstaat, der die Europäische Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln darüber informiert; die Inspektionen erfolgen im Namen der Gemeinschaft, und die Ergebnisse werden von allen Mitgliedstaaten anerkannt. Die Europäische Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln ist für die Koordinierung der Inspektionen zuständig.

(2) Im Anschluß an die Inspektion wird ein Inspektionsbericht erstellt und dem Sponsor übermittelt. Eine Kopie geht an die Europäische Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln. Auf begründeten Antrag hin ist dieser Bericht für den Prüfer, die Ethik-Kommission, jeden Mitgliedstaat und die Kommission einsehbar.

URSPRÜNGLICHER VORSCHLAG

(3) Gehen die Ansichten der Mitgliedstaaten hinsichtlich der Einhaltung der Bestimmungen dieser Richtlinie auseinander, so kann die Kommission eine neue Inspektion fordern. Die Koordinierung solcher Inspektionen erfolgt durch die Europäische Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln.

(4) Vorbehaltlich aller gegebenenfalls zwischen der Gemeinschaft und Drittländern getroffenen Vereinbarungen kann die Kommission nach Erhalt einer mit Gründen versehenen Anfrage eines Mitgliedstaats oder aber aus eigener Initiative verlangen, daß in der Prüfstelle und/oder in den Einrichtungen des Sponsors und/oder bei dem in einem Drittland niedergelassenen Hersteller eine Inspektion durchgeführt wird. Die Inspektion erfolgt durch entsprechend qualifizierte Inspektoren aus der Gemeinschaft.

(5) Die Kommission erstellt in Absprache mit den Mitgliedstaaten, der Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln und den betreffenden Parteien ausführliche Leitlinien für Dokumentation, Archiv, geeignete Qualifikationen von Inspektoren und Inspektionsverfahren zum Nachweis der Übereinstimmung mit dieser Richtlinie.

KAPITEL VI

Berichte über die klinische Unbedenklichkeit*Artikel 13*

(1) Der Prüfer erstattet dem Sponsor Bericht über alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, ausgenommen solche Ereignisse, über die laut Prüfplan oder Information für den Prüfplan oder Information für den Prüfer nicht unverzüglich berichtet werden muß. Auf die unverzügliche Berichterstattung folgen ausführliche schriftliche Berichte. In der unverzüglichen Berichterstattung und den Folgeberichten sind die Versuchspersonen unter Angabe ihrer spezifischen Codenummern zu benennen.

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

(3) Sind Todesfälle mitzuteilen, legt der Prüfer dem Sponsor und der Ethik-Kommission alle zusätzlich geforderten Auskünfte vor.

GEÄNDERTER VORSCHLAG

(3) Die Kommission kann auf Antrag der Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln eine erneute Inspektion verlangen, wenn sich bei der Prüfung der Einhaltung der Bestimmungen dieser Richtlinie herausstellt, daß zwischen den Mitgliedstaaten diesbezüglich Unterschiede bestehen.

(4) (Unverändert)

(5) Die Kommission erstellt in Abstimmung mit den Mitgliedstaaten, der Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln und den betreffenden Parteien ausführliche Leitlinien für die als ständige Unterlage zu führende Dokumentation der klinischen Prüfung, für die Archivierung, die Qualifikation der Inspektoren sowie für die Inspektionsverfahren zum Nachweis der Übereinstimmung der klinischen Prüfung mit den Bestimmungen dieser Richtlinie und den einschlägigen Umsetzungsvorschriften.

Berichte über die klinische Unbedenklichkeit*Artikel 14*

(ehemaliger Artikel 13)

(1) (Unverändert)

(2) (Unverändert)

(3) (Unverändert)

URSPRÜNGLICHER VORSCHLAG

GEÄNDERTER VORSCHLAG

(4) Der Sponsor stellt sicher, daß alle einschlägigen Auskünfte über unerwartete tödliche oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen aufgezeichnet und dem Mitgliedstaat, in dessen Hoheitsgebiet sich der Vorfall ereignet hat, so rasch wie möglich, spätestens jedoch innerhalb von sieben Tagen, nachdem der Sponsor zuerst von den tödlichen oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen Kenntnis erhalten hat, mitgeteilt werden. Alle anderen schwerwiegenden Nebenwirkungen, die nicht tödlich oder lebensbedrohlich sind, werden so rasch wie möglich, spätestens jedoch innerhalb von fünfzehn Tagen mitgeteilt. Der Sponsor unterrichtet davon ferner alle Prüfer.

(5) Darüber hinaus bewahrt der Sponsor ausführliche Aufzeichnungen aller mutmaßlichen unerwünschten Ereignisse auf, die ihm von dem bzw. den Prüfern mitgeteilt werden. Diese Aufzeichnungen werden den Mitgliedstaaten, in deren Hoheitsgebiet die klinische Prüfung durchgeführt wird, vorgelegt.

(6) Während der klinischen Prüfung legt der Sponsor den Mitgliedstaaten, in deren Hoheitsgebiet die klinische Prüfung durchgeführt wird, wenigstens alle zwölf Monate eine Liste mit allen mutmaßlichen schwerwiegenden Nebenwirkungen vor, die während der gesamten Prüfung aufgetreten sind, sowie einen Kurzbericht über die Sicherheit der an der Prüfung beteiligten Versuchspersonen.

(7) Jeder Mitgliedstaat stellt sicher, daß alle mutmaßlichen schwerwiegenden unerwarteten Nebenwirkungen, die in seinem Hoheitsgebiet durch ein Prüfpräparat aufgetreten sind und über die er informiert wurde, aufgezeichnet und der Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln unverzüglich, spätestens jedoch innerhalb von 15 Tagen nach Erhalt der Auskünfte mitgeteilt werden.

Die Europäische Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln unterrichtet davon die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten.

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

Mitteilung von Nebenwirkungen

Artikel 15

(ehemaliger Artikel 13-4, 6 und 7)

(1) Der Sponsor sorgt dafür, daß alle wichtigen Auskünfte über unerwartete tödliche oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen aufgezeichnet und dem Mitgliedstaat, auf dessen Hoheitsgebiet sich der Vorfall ereignet hat, so rasch wie möglich, spätestens jedoch innerhalb von sieben Tagen, nachdem der Sponsor zuerst von einem entsprechenden Fall Kenntnis erhalten hat, mitgeteilt werden.

Alle anderen unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen, die nicht tödlich oder lebensbedrohlich sind, teilt der Sponsor dem Mitgliedstaat, auf dessen Hoheitsgebiet sich der Vorfall ereignet hat, und der Ethik-Kommission so rasch wie möglich, spätestens jedoch innerhalb von fünfzehn Tagen, mit.

Der Sponsor unterrichtet ferner alle anderen Prüfer über die unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen des betreffenden Arzneimittels.

(Siehe Artikel 14 Absatz 4, neu)

(2) Der Sponsor legt den Mitgliedstaaten, auf deren Hoheitsgebiet die klinische Prüfung durchgeführt wird, während der gesamten Dauer der klinischen Prüfung jährlich eine Liste mit allen mutmaßlichen unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen vor, die während der Prüfungsdauer aufgetreten sind, sowie einen Kurzbericht über die Sicherheit der an der Prüfung beteiligten Versuchspersonen.

(3) Jeder Mitgliedstaat stellt sicher, daß innerhalb von 15 Tagen alle auf seinem Hoheitsgebiet aufgetretenen mutmaßlichen unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen im Sinne von Absatz 2 aufgezeichnet und ihm unverzüglich zur Kenntnis gebracht und der Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln mitgeteilt werden, die umgehend die zuständigen Behörden der anderen Mitgliedstaaten davon unterrichtet.

URSPRÜNGLICHER VORSCHLAG

GEÄNDERTER VORSCHLAG

Artikel 16

(ehemaliger Artikel 13-8)

(8) Die Kommission erstellt in Absprache mit der Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln, den Mitgliedstaaten und den betreffenden Parteien Leitlinien für die Erfassung, Prüfung und Vorlage von Berichten über unerwünschte Ereignisse/Nebenwirkungen.

(Unverändert)

KAPITEL VII

Allgemeine Bestimmungen*Artikel 14*

Diese Richtlinie berührt nicht die allgemeine zivil- und strafrechtliche Haftung des Sponsors oder des Prüfers.

In klinischen Prüfungen verwendete Arzneimittel werden nicht verkauft, es sei denn, die Mitgliedstaaten haben genaue Bedingungen für Ausnahmefälle festgelegt. Die Mitgliedstaaten teilen der Kommission derartige Bedingungen mit.

(Unverändert)

Artikel 15

Jede Änderung, die zwecks Aktualisierung der Bestimmungen dieser Richtlinie erforderlich sein kann, um dem wissenschaftlichen und technischen Fortschritt Rechnung zu tragen, ist im Einklang mit den Bestimmungen von Artikel 2 Buchstabe c) der Richtlinie 75/318/EWG zu verabschieden.

(Unverändert)

Artikel 16

Die Mitgliedstaaten erlassen die erforderliche Rechts- und Verwaltungsvorschriften, um dieser Richtlinie bis spätestens 1. Januar 1999 nachzukommen. Sie unterrichten die Kommission unverzüglich davon.

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.

Die Mitgliedstaaten teilen der Kommission ihre Rechts- und Verwaltungsvorschriften zur Anwendung dieser Richtlinie mit.

Artikel 17

Diese Richtlinie ist an die Mitgliedstaaten gerichtet.

(Unverändert)

Allgemeine Bestimmungen*Artikel 17*

(ehemaliger Artikel 14)

Artikel 18

(ehemaliger Artikel 15)

Artikel 19

(ehemaliger Artikel 16)

Die Mitgliedstaaten treffen die erforderlichen Maßnahmen, um dieser Richtlinie bis spätestens 1. . . . 2001 nachzukommen. Sie setzen die Kommission unverzüglich davon in Kenntnis.

(Unverändert)

(Unverändert)

Artikel 20

(ehemaliger Artikel 17)