

30.09.97

EU - G - K

Unterrichtung

durch die Bundesregierung

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

KOM(97) 369 endg.; Ratsdok. 10607/97

Übermittelt vom Bundesministerium für Wirtschaft am 30. September 1997 gemäß § 2 des Gesetzes über die Zusammenarbeit von Bund und Ländern in Angelegenheiten der Europäischen Union (BGBl. I 1993 S. 313 ff.).

Die Vorlage ist von der Kommission der Europäischen Gemeinschaften am 4. September 1997 dem Herrn Präsidenten des Rates der Europäischen Union übermittelt worden.

Die Vorlage wird voraussichtlich von der Gruppe "Wirtschaftsfragen (Humanarzneimittel)" beraten.

Da sich der Vorschlag auf Artikel 100a EGV stützt, findet das Mitentscheidungsverfahren Anwendung. Der Wirtschafts- und Sozialausschuß wird an den Beratungen beteiligt.

Begründung

1. HINTERGRUND

In den ersten gemeinschaftlichen Rechtsvorschriften über Arzneimittel ist der doppelte Grundsatz des Schutzes der öffentlichen Gesundheit und des freien Warenverkehrs verankert. Die Richtlinie 65/65/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten fordert, daß für Arzneimittel eine Zulassung vorliegen muß, bevor sie in der Europäischen Gemeinschaft in Verkehr gebracht werden. Darüber hinaus sind in der vorgenannten Richtlinie die Kriterien für das Inverkehrbringen - Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit - festgelegt. Der Nachweis, insbesondere der beiden letzten Kriterien, erfolgt in der Regel durch an Menschen durchgeführte klinische Prüfungen.

Die Anforderungen für die Durchführung klinischer Prüfungen wurden sowohl innerhalb der Europäischen Gemeinschaft als auch auf internationaler Ebene schrittweise entwickelt. Diese im Jahre 1990 in den Leitlinien für die Gute Klinische Praxis der Europäischen Union kodifizierten Anforderungen werden von der Pharmaindustrie bei den klinischen Prüfungen eingehalten. Sie wurden im Rahmen der weltweiten Verflechtung der pharmazeutischen Industrie durch die Internationale Harmonisierungskonferenz auch international angeglichen.

Seit Januar 1997 findet die auf internationaler Ebene harmonisierte Gute Klinische Praxis durch ihre Einbeziehung in die von der Kommission gemäß dem Anhang der geänderten Richtlinie 75/318/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die analytischen, toxikologisch-pharmakologischen und ärztlichen oder klinischen Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Arzneispezialitäten veröffentlichten "Regelung der Arzneimittel in der Europäischen Union" nunmehr in der klinischen Praxis der Gemeinschaft Anwendung. Da solche Leitlinien unverbindlich sind, ist ein flankierender Gesetzesrahmen erforderlich, dem zwei Konzepte zugrunde liegen: erstens durch diesen Vorschlag für eine Richtlinie des Rates die bestehende Praxis und die Harmonisierungsverfahren in bezug auf den Beginn klinischer Prüfungen zu stärken und zweitens durch Ermächtigung der Kommission, eine Richtlinie mit den detaillierten Grundsätzen und Leitlinien für die Gute Klinische Praxis zu erlassen.

2. SUBSIDIARITÄT UND VERHÄLTNISSÄSSIGKEIT

Alle Mitgliedstaaten verfügen über Rechts- und/oder Verwaltungsvorschriften betreffend den Beginn einer klinischen Prüfung. Allerdings weichen die Anforderungen von einander ab. Da die derzeitigen Konzepte des Nachweises der klinischen Unbedenklichkeit und Wirksamkeit (z. B. Doppelblindversuche mit Placebos) häufig Tausende von Versuchspersonen erfordern, ist man in der Praxis dazu übergegangen, in mehreren Prüfstellen denselben Prüfplan anzuwenden. Diese multizentrischen klinischen Prüfungen finden, wenn sie in der Europäischen Union durchgeführt werden, häufig in mehr als einem Mitgliedstaat statt. Daher muß derzeit die Durchführung derselben Prüfung mit den verschiedenen einzelstaatlichen Vorschriften im Einklang sein, was zu Verzögerungen des Beginns einer klinischen Prüfung bis zu neun Monaten führt - mit allen sich daraus für die Patienten ergebenden Folgen.

Dieser Richtlinienvorschlag baut daher auf den Erfahrungen der Mitgliedstaaten auf. Er garantiert das bisherige Schutzniveau für die Patienten und den wissenschaftlichen Standard, führt jedoch rationellere Nachweis- und Verwaltungsverfahren für multizentrische klinische Prüfungen ein. Ferner enthält der Vorschlag eine Reihe international vereinbarter Definitionen, die die in den Mitgliedstaaten verwendeten Begriffe kodifizieren, so daß die in der Europäischen Union auf dieser Grundlage bei klinischen Prüfungen erzielten Daten internationale Gültigkeit haben.

Es ist hervorzuheben, daß dieser Vorschlag, der auf der Grundlage von Artikel 100 a EG-Vertrag erfolgt, im Grunde eine Rationalisierung von Rechtsvorschriften darstellt, da vor allem die administrativen und bürokratischen Anforderungen unter Zugrundelegung eines "risikogestützten" Konzepts vermindert werden sollen, damit den Patienten neue Arzneimittel rascher zur Verfügung stehen. Ferner sollen die ordnungspolitischen Auflagen für kleine und mittlere Unternehmen, z. B. neue Unternehmen im Bereich der Biotechnologie, vereinfacht werden, für die es angesichts der komplexen einzelstaatlichen Anforderungen nahezu unmöglich ist, Studien in mehr als einem Mitgliedstaat durchzuführen.

3. SCHUTZ DER VERSUCHSPERSONEN

Die Durchführung klinischer Prüfungen am Menschen basiert auf der derzeitigen Revision der Deklaration von Helsinki und dem Entwurf eines Übereinkommens des Europarates zum Schutz der Menschenrechte und der Würde des Menschen im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin (Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin).

Für die Praxis bedeutet dies, daß die klinische Prüfung von einer Ethik-Kommission und der zuständigen Behörde des Mitgliedstaates geprüft wird. Darüber hinaus ist der Prüfer für die persönliche Sicherheit und das Wohlergehen der Versuchspersonen im Rahmen einer klinischen Prüfung verantwortlich. In den Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten ist der Schutz von Versuchspersonen sowohl durch Verabschiedung internationaler Übereinkommen, als auch durch ergänzende Rechtsvorschriften sichergestellt. Im Einklang mit dem Subsidiaritätsprinzip und in Anbetracht der Tatsache, daß der durch die einzelnen Mitgliedstaaten gewährte Schutz ausreichend ist und den Binnenmarkt nicht gefährdet, wird keine Harmonisierung vorgeschlagen. Allerdings wird in dem Vorschlag erneut auf einige fundamentale Grundsätze verwiesen, die zur Zeit in allen Mitgliedstaaten angewendet werden.

Zum Schutz der Versuchspersonen ist es wichtig, daß vollständige Informationen vorgelegt werden und daß gegebenenfalls zusätzliche Informationen gefordert werden können. Die Teilnahme der Versuchspersonen an klinischen Prüfungen ist vertraulich und sollte anonym bleiben, da die Informationen im Zusammenhang mit der Studie Dritten, wie z. B. Inspektoren und der Ordnungsbehörde, zugänglich gemacht werden können. Alle Informationen sollten vor unerlaubtem Zugriff geschützt sein, und die Vertraulichkeit sollte jederzeit gewahrt werden. Die Bestimmungen der Richtlinie 95/46/EWG zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten und zum freien Datenverkehr werden von dieser Richtlinie nicht berührt.

Bevor sich eine Person zur Teilnahme an einer klinischen Prüfung bereit erklärt, sollte sie leicht verständliche Auskünfte über die Art der Prüfung (Patienteninformation) erhalten und Gelegenheit haben, Fragen zu stellen und Antworten auf diese zu bekommen. Die Zustimmung der Versuchspersonen erfolgt nach dem Grundsatz der nachweislichen Einwilligung nach vorheriger Aufklärung.

Rechtsvorschriften stellen an sich nur einen Rahmen dar, den es auszufüllen gilt. Ethische Überlegungen lassen sich nicht nachträglich in eine Prüfung einbauen. Dieser Aspekt muß von Anfang an berücksichtigt werden. Letztlich müssen das Konzept der klinischen Prüfung, der Prüfplan und die Durchführung von ethischen Überlegungen geprägt sein.

4. ETHIK-KOMMISSIONEN

Der Vertrag über die Europäische Union fordert den Respekt vor der Geschichte, der Kultur und den Traditionen der Völker der Europäischen Union. In Europa herrscht eine Vielfalt kultureller Traditionen. Ebenso gibt es eine Vielfalt religiöser Anschauungen. Diese Kombination hat sowohl rechtlich als auch ethisch zu unterschiedlichen Erwartungen und Vorgehensweisen geführt. Dennoch schafft die Solidarität der Völker der Union eine feste Grundlage für den Aufbau des künftigen Europas.

Die ethischen Grundsätze sind somit ein Spiegel der Kulturen, Traditionen und Erwartungen von Völkern. Darüber hinaus spiegeln ethische Anschauungen die Ansichten ihrer Zeit wider und müssen zwangsläufig zur rechten Zeit angepaßt werden. Die ethischen Anforderungen werden daher in den Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten im einzelnen auch nicht berücksichtigt. Vielmehr werden in diesen die verbindlichen Normen und Grundsätze rechtlich verankert.

Dieser Vorschlag greift dieses Konzept auf. Daher wurden die Grundsätze der Konsultation, der schriftlichen Stellungnahmen und der laufenden Informationsübermittlung an die unabhängige Ethik-Kommission aufgenommen. Generell setzt jede Prüfstelle, in der eine klinische Prüfung durchgeführt wird, eine unabhängige Ethik-Kommission ein, der nicht an der Prüfung beteiligte Ärzte, ferner Krankenschwestern und/oder sonstige im Gesundheitswesen tätige Personen sowie Anwälte, Verwaltungsräte und Laien als Mitglieder angehören. Aufgabe dieser Kommissionen ist es, die klinische Prüfung zu überwachen, um den Schutz der Rechte, die Sicherheit und das Wohlergehen der Versuchspersonen zu gewährleisten. Durch diese Überwachung durch ein unabhängiges Gremium wird auch eine öffentliche Gewährleistung dieses Schutzes erreicht.

In diesem Sinne wurden folgende Grundsätze entwickelt:

- ◆ Für dieselbe klinische Prüfung müssen allen Ethik-Kommissionen dieselben Informationen vorgelegt werden;
- ◆ die Stellungnahme der Ethik-Kommission der Prüfstelle, an der die Prüfung tatsächlich durchgeführt wird, muß vorliegen, weil diese Kommission mit den Einrichtungen und Qualifikationen des Prüfers am besten vertraut ist.

Allerdings bedarf es einer Straffung der Verwaltungsverfahren, einschließlich der wissenschaftlichen Nachweise, die für die Stellungnahme einer Ethik-Kommission vorgelegt werden müssen, unter Berücksichtigung der zum Schutz der Versuchspersonen erforderlichen hohen Anforderungen.

An multizentrischen klinischen Prüfungen, die in mehreren Mitgliedstaaten durchgeführt werden, können bis zu 50 oder 60 Prüfstellen beteiligt sein. Die Koordinierung von Stellungnahmen der Ethik-Kommissionen all dieser Prüfstellen kann zu Schwierigkeiten und Verzögerungen führen. In verschiedenen Mitgliedstaaten wurden bereits Verfahren entwickelt, nach denen entweder eine einzelstaatliche Ethik-Kommission, eine Koordinationierungsstelle regionaler Kommissionen oder aber die Ethik-Kommission des Hauptprüfers bei einer Stellungnahme zu der Prüfung federführend ist. Danach befürworten die Ethik-Kommissionen der einzelnen Prüfstellen entweder die Prüfung in der betreffenden Prüfstelle, oder sie lehnen diese ab.

Dieses Konzept wurde in dem Vorschlag angewandt - jeder Mitgliedstaat legt sein eigenes Verfahren fest, um im Hinblick auf eine multizentrische klinische Prüfung, die in mehreren Mitgliedstaaten durchgeführt wird, zu einer "federführenden" Stellungnahme zu gelangen. Somit gibt es statt 50 oder 60 Stellungnahmen eine einzige Stellungnahme je Mitgliedstaat, wobei die Ethik-Kommission der Prüfstelle die Prüfung befürwortet oder ablehnt.

5. INNOVATIVES UMFELD

Die europäische Pharmaindustrie ist in hohem Maße innovatorisch und trägt durch Entwicklung neuer Arzneimittel für Krankheiten, für die zur Zeit nur unzureichende bzw. keine Therapien zur Verfügung stehen, zur Förderung der öffentlichen Gesundheit bei. Wegen ihres innovativen Charakters stützt sich die Industrie auf Forschungen insbesondere im klinischen Bereich. Darüber hinaus wird durch die Forschungsarbeiten in Europa eine Wissensgrundlage geschaffen, die der praktischen Anwendung der Arzneimittel beim europäischen Patienten zugute kommt und die es den klinischen Prüfern gestattet, eng mit den Wissenschaftlern zusammen zu arbeiten. Daher ist es von wesentlicher Bedeutung, daß die klinische Forschung nicht durch unnötige verwaltungsbedingte Doppelarbeit behindert wird.

In den meisten Mitgliedstaaten muß die zuständige Behörde entweder unterrichtet werden oder ihre Zustimmung geben, bevor im Hoheitsgebiet des betreffenden Mitgliedstaates mit einer klinischen Prüfung begonnen werden kann. Da die bestehenden Notifizierungs- und Zustimmungsregelungen den Schutz der Versuchspersonen sicherstellen und sie sich als effizient erwiesen haben, wurden sie als Grundlage für diesen Teil des Vorschlags herangezogen. Teilt ein Sponsor der zuständigen Behörde die klinische Prüfung mit, kann diese Behörde tätig werden. Reagiert die Behörde jedoch nicht auf die Notifizierung, wird die Prüfung als zugelassen betrachtet. Diese Zustimmung gilt für die Dauer der Prüfung.

Bedeutende pharmazeutische Innovationen stützen sich zum Nachweis der Unbedenklichkeit und Wirksamkeit auf multizentrische klinische Prüfungen. Jüngste Veröffentlichungen haben gezeigt, daß 2000 bis 3000 Versuchspersonen für die Entwicklung eines neuen Wirkstoffs keine Ausnahme darstellen. Da solche klinischen Prüfungen in Einrichtungen wie Hochschulen, Krankenhäusern oder Kliniken durchgeführt werden, von denen keine für sich allein in der Lage wäre, die erforderliche Anzahl Versuchspersonen zu stellen, würden an einer einzigen Prüfung bis zu 50 oder 60 Prüfstellen beteiligt sein. In der Europäischen Union sind solche Prüfstellen über mehrere Mitgliedstaaten verteilt. Ursprünglich hatte man die Möglichkeit eines einzigen Verfahrens für die Aufnahme grenzüberschreitender klinischer Prüfungen erwogen. Auf diesem Wege wäre es möglich gewesen, auf Ersuchen des Sponsors bei der kürzlich errichteten Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln einen einzigen Antrag zu stellen. Es wurden jedoch Bedenken geäußert, daß die Erfahrungen mit der Guten Klinischen Praxis und auch die Zusammenarbeit zwischen den Mitgliedstaaten auf diesem Gebiet zur Zeit als Grundlage für ein gemeinschaftliches Verfahren bei weitem nicht ausreichen würden. Die Kommission bedauert, daß daher in diesen Vorschlag eine derartige gemeinschaftliche Dimension nicht aufgenommen werden konnte, möchte diesen Aspekt jedoch erneut prüfen, sobald einschlägige Erfahrungen vorliegen.

Es ist wichtig, daß allen zuständigen Behörden Informationen über laufende klinische Prüfungen zugänglich gemacht werden. Auf diese Weise können ausgewählte Teile des ursprünglichen Antrags sowie Änderungen der Prüfung zusammen mit der Kurznotifizierung des Abschlusses der Prüfung - gleichgültig ob diese Prüfung nun vorzeitig abgebrochen oder ob die vorgesehene Dauer eingehalten wurde - in einer Datenbank registriert werden, zu der nur die zuständigen Behörden Zugang haben. Außerdem sind die den Mitgliedstaaten vor Beginn einer klinischen Prüfung vorzulegenden Informationen in bezug auf Inhalt und Format zu harmonisieren, damit alle Mitgliedstaaten dieselben Informationen erhalten. Zu diesen Informationen gehören die erforderlichen toxikologischen und pharmakologischen Tierversuche, die im Vorfeld der Bewertung der Risiken für die menschliche Gesundheit durchzuführen sind.

Prüfpräparate, die aus genetisch veränderten Organismen bestehen oder diese enthalten und daher ein Risiko für die Umwelt darstellen können, müssen einer Umweltverträglichkeitsprüfung unterzogen werden, ähnlich wie sie in der Richtlinie 90/220/EWG über die absichtliche Freisetzung genetisch veränderter Organismen in die Umwelt vorgesehen ist. Der Bericht¹ über die Revision der Richtlinie 90/220/EWG befürwortet die "Vertikalisierung" von Teil B, da dies wirksamere und bereichsspezifischere Konzepte ermöglichen würde. Ferner wird der pharmazeutische Sektor in Zukunft vermutlich ein Bereich sein, für den dies besonders relevant sein dürfte. Sobald also geeignete Erfahrungen vorliegen, sollte diese Richtlinie im Hinblick auf eine Vertikalisierung von Teil B der Richtlinie 90/220/EWG erneut geprüft werden.

¹ KOM(96)630 endg.

Zur Zeit müssen in anderen Mitgliedstaaten vorgenommene Prüfungen nicht notifiziert werden, wodurch - vor allem in bezug auf multizentrische Prüfungen - bei den zuständigen Behörden eine Informationslücke entsteht. Da diese Informationen auch für das Zulassungsverfahren im Hinblick auf das Inverkehrbringen eines Arzneimittels von Bedeutung sind, zeigt sich hier, wie notwendig der Informationsaustausch über klinische Prüfungen ist. Daher ist eine Datenbank vorgesehen, die einen Zugriff auf die vorgenannten Informationen ermöglicht und allen zuständigen Behörden zugänglich ist.

Im pharmazeutischen Sektor wird gegenwärtig ein elektronisches Netz mit der Bezeichnung EudraNet errichtet, das die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten, die Europäische Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln und die Kommission miteinander verbinden soll. Im Rahmen dieses Netzes ist ein Austausch von Kurzinformationen über klinische Prüfungen leicht möglich. Auch könnte die Möglichkeit einer elektronischen Informationsübermittlung durch Sponsoren geprüft werden. Darüber hinaus wäre dieser Austausch im Hinblick auf die Gleichwertigkeit der in den Mitgliedstaaten durchgeführten Bewertungsverfahren von Vorteil, weil dadurch das gegenseitige Vertrauen und auch das Vertrauen in die Durchführung klinischer Prüfungen gestärkt würde.

6. GUTE HERSTELLUNGSPRAXIS

In Artikel 2 der Richtlinie 65/65/EWG und in Artikel 34 der Richtlinie 75/319/EWG ist für Arzneimittel, die zur Verwendung in Forschungsarbeiten und in Studien im Rahmen der Arzneimittelentwicklung bestimmt sind, eine Ausnahme von den Kapiteln II bis V der Richtlinie 65/65/EWG vorgesehen. Folglich ist für derartige Arzneimittel keine Zulassung erforderlich, und ihre Herstellung unterliegt keiner Herstellungserlaubnis; auch gelten für diese Erzeugnisse nicht die Etikettierungsvorschriften. Dennoch stimmten, als die Kommissionsrichtlinie 91/356/EWG erlassen wurde, alle Mitgliedstaaten darin überein, daß die Grundsätze der Guten Herstellungspraxis für die Herstellung von Arzneimitteln gelten sollten, die zur Verwendung in klinischen Prüfungen bestimmt sind. Zahlreiche Mitgliedstaaten haben diese Anforderung in ihren innerstaatlichen Rechtsvorschriften berücksichtigt.

Um unterschiedliche Anforderungen zu vermeiden, die besonders bei multizentrischen klinischen Prüfungen, die in mehreren Mitgliedstaaten stattfinden, zu Schwierigkeiten führen, wendet der Vorschlag die Grundsätze der Guten Herstellungspraxis auf Prüfpräparate an und sieht für diese eine von der zuständigen Behörde erteilte Herstellungserlaubnis vor.

Ferner sind auch die Vorschriften über die Etikettierung zu kodifizieren, um sicherzustellen, daß Prüfpräparate im Binnenmarkt frei verkehren können. Die Arbeitsgruppe der Inspektoren bei der Europäischen Kommission hatte diese Fragen bereits geprüft und einen Leitfaden (III/3004/91 vom 22.12.92) erstellt, in dem Mindestangaben auf dem Etikett empfohlen werden. Um die Anwendung der Guten Herstellungspraxis zu unterstützen, wird der Anhang zum Leitfaden für die Gute Herstellungspraxis zwecks Aufnahme einer aktualisierten Fassung des Leitfadens III/3004/91 zur Zeit revidiert. Der Anhang wird in Kürze vorliegen.

Da für eine klinische Prüfung (zuweilen) nur kleine Mengen erforderlich sind, werden viele Prüfpräparate in Laboratorien oder sogar Krankenhausapotheken hergestellt. Durch die schrittweise Anwendung der Ausbildungsanforderungen für die 'sachkundige Person' gemäß Artikel 23 der Richtlinie 75/319/EWG würde eine

Unterbrechung der Lieferung solcher Erzeugnisse vermieden werden, weshalb eine spezielle Ausnahme vorgesehen ist.

7. PRÜFUNG DER ÜBEREINSTIMMUNG

Mit dem Konzept der Guten Klinischen Praxis soll hervorgehoben werden, daß es erforderlich und wichtig ist, die klinische Prüfung von der Planung bis hin zum Abschluß und zur Analyse nachweislich festzuhalten. Die Forderung, daß klinische Prüfungen den Anforderungen der Guten Klinischen Praxis entsprechen, beinhaltet auch, daß für die jeweiligen Studien ein Audit durchzuführen ist. Der Audit kann durch eine unabhängige interne Einheit des Sponsors oder durch externe Sachverständige erfolgen. Ein Audit-Zertifikat sollte vorgelegt werden.

Die von der zuständigen Behörde durchgeführte Inspektion ist eine offizielle Prüfung. Dadurch kann die Einhaltung der Anforderungen gewährleistet werden. Einige Mitgliedstaaten verfügen über Rechtsvorschriften, die eine Inspektion bei den Stellen, an denen klinische Prüfungen durchgeführt werden, und/oder den Sponsoren und/oder der einzelnen Krankenblätter vorsehen. Da es keine gemeinschaftliche Regelung für die gegenseitige Anerkennung der in den Mitgliedstaaten durchgeführten Inspektionen gibt, können hinsichtlich der Annehmbarkeit der in anderen Mitgliedstaaten erfolgten Studien Schwierigkeiten auftreten.

Im Hinblick auf die internationale Annehmbarkeit der in der Gemeinschaft durchgeführten klinischen Prüfungen, insbesondere für die Behörden außerhalb der Europäischen Gemeinschaft, ist eine gesetzliche Regelung hinsichtlich der Übereinstimmung klinischer Prüfungen mit den Anforderungen der Guten Klinischen Praxis erforderlich.

Um ferner einen optimalen Gesundheitsschutz zu sicherzustellen, dürfen die für die pharmazeutische Forschung bereitgestellten Mittel weder in der Gemeinschaft noch in Drittländern an überholte oder bereits an anderer Stelle durchgeführte Versuche verschwendet werden. Daher sollte die internationale Harmonisierung technischer Anforderungen für die Arzneimittelentwicklung weiterverfolgt werden. Internationale Foren, einschließlich der Internationalen Harmonisierungskonferenz, ermöglichen die wissenschaftliche Ausarbeitung von Anforderungen, durch die Doppelarbeit vermieden werden kann.

Dieser Vorschlag sieht daher eine Prüfung der Übereinstimmung mit der Guten Klinischen Praxis auf Gemeinschaftsebene durch Inspektoren vor, die von den Mitgliedstaaten benannt werden. Ferner sind die Möglichkeit einer Inspektion von außerhalb der Gemeinschaft durchgeführten Prüfungen, deren Ergebnisse als Teil des Zulassungsantrags vorgelegt werden, sowie die Anforderung vorgesehen, daß diejenigen, die einer Inspektion unterzogen werden, dieser zustimmen.

Selbstverständlich ist ein Austausch von Erkenntnissen und Erfahrungen notwendig, um ein Inspektionssystem zu entwickeln. Die Festlegung gemeinsamer Kriterien für die Durchführung von Inspektionen im Hinblick auf eine gegenseitige Anerkennung zwischen den Mitgliedstaaten, die Inspektionsverfahren für in mehreren Mitgliedstaaten durchgeführte multizentrische Studien, die Qualifikation von Inspektoren und die Ausarbeitung von Inspektionsberichten sind praktische Aspekte, die in Leitlinien berücksichtigt werden können. Da eine Inspektion jeder einzelnen Prüfung weder praktikabel wäre, noch eine effiziente Anwendung von Ressourcen darstellen würde, wären Inspektionen für Qualitätssysteme zu entwickeln. Ferner wäre der Inspektionsbericht zu regeln, aus dem der Grad der Übereinstimmung mit der Guten Klinischen Praxis hervorgeht, der bei der Inspektion ermittelt wurde.

8. ARZNEIMITTELÜBERWACHUNG

Es versteht sich von selbst, daß für Prüfpräparate dieselben Anforderungen an die Überwachung der Unbedenklichkeit gelten sollten wie für Arzneimittel. Somit werden die Vorschriften zur Arzneimittelüberwachung auf Prüfpräparate ausgedehnt.

Im Zuge der Kodifizierung der gemeinschaftlichen Rechtsvorschriften über Humanarzneimittel werden die Verfahren der Berichterstattung zur Arzneimittelüberwachung gegenwärtig gestrafft. Die aktualisierten Berichterstattungsverfahren wurden somit in diesen Vorschlag aufgenommen.

9. INTERNATIONALE HARMONISIERUNG

Seit einigen Jahren wird an einer Harmonisierung der technischen Anforderungen für Arzneimittel gearbeitet. Dies erfolgt im Rahmen der Internationalen Harmonisierungskonferenz (ICH). Von der ICH wurde ein Leitfaden für die Gute Klinische Praxis ausgearbeitet, der auf den Europäischen Leitlinien von 1990 basiert.

Im Sinne der internationalen Harmonisierung wurden in diesem Vorschlag die Definitionen und gegebenenfalls auch Verfahren von ICH übernommen. Die einzigen Ausnahmen finden sich in der Arzneimittelterminologie (im amerikanischen Sprachgebrauch wird für Arzneimittel häufig der Begriff "drug" anstelle von "medicinal product" verwendet), und in der Definition der unabhängigen Ethikkommission, wo bei der Beschreibung der Mitglieder eher europäische als internationale Ausdrücke verwendet werden, z.B. "im Gesundheitswesen und in nichtmedizinischen Bereichen tätige Personen".

Selbstverständlich ist auch eine internationale Harmonisierung der Inspektion und die Gewährleistung der Übereinstimmung mit der Guten Klinischen Praxis erforderlich, was auch die Möglichkeit einer gegenseitigen Anerkennung von Inspektionen beinhaltet.

Vorschlag für eine

RICHTLINIE.....DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES

vom

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 100 a,

auf Vorschlag der Kommission,

nach Stellungnahme des Wirtschafts- und Sozialausschusses,

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

in Erwägung nachstehender Gründe:

Die Richtlinie 65/65/EWG² fordert, daß zusammen mit den Anträgen auf Zulassung eines
Arzneimittels Unterlagen mit Angaben und Nachweisen über die Ergebnisse der mit dem
Erzeugnis durchgeführten Versuche und klinischen Prüfungen vorgelegt werden. Die
Richtlinie 75/318/EWG³ legt einheitliche Vorschriften für die Zusammenstellung und
Aufmachung der Unterlagen fest.

Die vereinbarte Grundlage für die Durchführung klinischer Prüfungen am Menschen stützt
sich auf die derzeitige Revision 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.

² ABl. Nr. L 22 vom 9. 2. 1965, S. 1.

³ ABl. Nr. L 147 vom 9. 6. 1975, S. 1.

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. Diese Verzögerungen können 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.

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/EWG des Europäischen Parlaments und des Rates zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten und zum freien Datenverkehr⁴ vom 24. Oktober 1995 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 des Systems der Arzneimittelüberwachung) anzuwenden, um die sofortige Einstellung einer klinischen Prüfung sicherzustellen, sofern ein nicht hinnehmbares Risiko besteht.

Die Durchführung klinischer Prüfungen muß regelmäßig an den wissenschaftlichen und technischen Fortschritt angepaßt werden, um einen optimalen Schutz der Versuchspersonen sicherzustellen. Daher ist ein beschleunigtes Verfahren zur Anpassung der Bestimmungen über die Durchführung klinischer Prüfungen an den technischen Fortschritt einzuführen, bei dem eine enge Zusammenarbeit zwischen der Kommission und den Mitgliedstaaten im Rahmen eines Ausschusses für die Anpassung der Richtlinien über die Beseitigung technischer Handelshemmnisse im Arzneimittelsektor an den technischen Fortschritt unerlässlich ist -

HABEN FOLGENDE RICHTLINIE ERLASSEN:

⁴ ABl. Nr. L 281 vom 23. 11. 1995, S. 31.

KAPITEL I

Geltungsbereich und Begriffsbestimmungen

Artikel 1

1. Diese Richtlinie regelt klinische Prüfungen, einschließlich multizentrischer Prüfungen, an Versuchspersonen mit Arzneimitteln gemäß 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 des Rates 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.

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.

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 Form 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.

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.

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.

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.

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.
2. Die Mitgliedstaaten können zusätzlich eine Stellungnahme der Ethik-Kommission für jede 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.

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.
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.

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.
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 über die 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/EWG⁵ des Rates unterliegen.
2. Die Kapitel IV und V der Richtlinie 75/319/EWG gelten für Prüfpräparate.

⁵ ABl. Nr. L 147 vom 9. 6. 1975, S. 13.

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

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 benannte 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.
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 Mitgliedstaates 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 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.
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.

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.

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.

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.

Artikel 16

Die Mitgliedstaaten erlassen die erforderlichen 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.

Geschehen zu....., am.....

Im Namen des Europäischen Parlaments
Der Präsident

Im Namen des Rates
Der Präsident

Finanzbogen

1. BEZEICHNUNG DER MASSNAHME

Vorschlag für eine Richtlinie des Europäischen Parlaments und des Rats zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln

2. HAUSHALTSLINIE(N)

B-5 3000

3. RECHTSGRUNDLAGE

Artikel 100 a des Vertrags zur Gründung der Europäischen Gemeinschaft

4. BESCHREIBUNG DER MASSNAHME

4.1 Allgemeines Ziel der Maßnahme

Förderung der im Vertrag niedergelegten Ziele:

- Sicherstellung eines hohen Gesundheitsschutzniveaus, insbesondere der Schutz von Personen bei klinische Prüfungen für neue Arzneimittel;
- Harmonisierung der Vorschriften der Mitgliedstaaten zur Vermeidung von Doppelarbeit und der Mittelvergeudung.

4.2 Dauer der Maßnahme und ggf. Bestimmungen über ihre Verlängerung

Nach Erlass der Richtlinie ist die Kommission berechtigt, eine Richtlinie der Kommission über klinische Prüfungen (technische Vorschriften) zu verabschieden. Das könnte 1999 erfolgen.

5. EINSTUFUNG DER AUSGABEN/EINNAHMEN

5.1 Obligatorische/nichtobligatorische Ausgaben

einige Expertengruppen (siehe Ziffer 7.1) - nichtobligatorische Ausgaben

5.2 Getrennte/nichtgetrennte Mittel

getrennte Mittel (B5-3000)

5.3 Betroffene Einnahmen

Keine Einnahmen aus dieser Aktion

6. ART DER AUSGABEN/EINNAHMEN

Technische Arbeiten, die direkt mit der Ausarbeitung der Richtlinie der Kommission durch das Verfahren des Regelungsausschusses (A) verbunden sind.

Technische Arbeiten im Zusammenhang mit der Ausarbeitung von Leitlinien - Arbeitsgruppen mit Sachverständigen der Mitgliedstaaten (B).

7. FINANZIELLE AUSWIRKUNGEN

7.1 Berechnungsweise für die Gesamtkosten der Maßnahme (Angabe der Kosten je Einheit)

Die Kosten könnten anhand der Zahl von Sitzungen veranschlagt werden:

(a) Ausarbeitung des Vorschlags: -

- Expertengruppen (2 Sitzungen 1997 und 1998);
- Konsultation des Pharmazeutischen Ausschusses (in einer ordentlichen Sitzung)

(b) Maßnahmen nach Annahme des Vorschlags: -

- Regelungsausschuß zur Annahme der Kommissionrichtlinie (1 Sitzung 1999);
- Expertengruppen (durchschnittlich 2 Sitzungen pro Jahr)

7.2 Aufschlüsselung nach Kostenelementen

Verpflichtungsermächtigungen ECU Mio.
(zum derzeitigen Kurs)

Aufschlüsselung	1997	1998	1999	2000	2001	2002	Insgesamt
a	50 000	50 000					100 000
b			75 000	50 000	50 000	50 000	225 000
Insgesamt	50 000	50 000	75 000	50 000	50 000	50 000	325 000

7.3 Operative Ausgaben für Studien, Experten usw. gemäß Teil B des Haushaltsplans

Veröffentlichung von Leitlinien für Aktionen und die Umsetzung der Richtlinie, die in Band 3 der 'Regelung der Arzneimittel in der Europäischen Union' enthalten sind. Daher fallen keine zusätzlichen Kosten an (bereits durch den Jahreshaushalt für Veröffentlichungen abgedeckt).

7.4 Vorläufiger Fälligkeitsplan für Verpflichtungs- und Zahlungsermächtigungen

Mio. ECU

	1997	1998	1999	2000	2001	2002 und darauf- folgende Jahre	Insgesamt
Verpflichtungs- ermächtigungen	50 000	50 000	75 000	50 000	50 000	50 000	325 000
Zahlungsermächtigungen							
1997	50 000						50 000
1998		50 000					50 000
1999			75 000				75 000
2000				50 000			50 000
2001					50 000		50 000
2002 und darauf- folgende Jahre						50 000	50 000
Insgesamt							325 000

8. VORGESEHENE BETRUGSBEKÄMPFUNGSMASSNAHMEN

Die üblichen Maßnahmen zur Kontrolle der Ausgaben für Sitzungen werden angewandt.

9. ANGABEN ZUR KOSTEN-WIRKSAMKEITS-ANALYSE

9.1 Quantifizierbare Einzelziele, Zielgruppe

Die Pharmaindustrie und Gremien der Europäischen Organisation für die Erforschung und Behandlung von Krebs (EORTC) haben Verzögerungen bei der Einleitung von multizentrischen klinischen Prüfungen festgestellt. In einer Note zu diesen Verzögerungen und den Unzulänglichkeiten der Zusammenarbeit im Bereich der klinischen Forschung in Europa im Vergleich mit den USA wurde auf Verzögerungen von bis zu sechs Monaten bei der Einleitung der Forschung hingewiesen.

Der Beratende Ausschuss für industrielle Forschung und Entwicklung (IRDAC) hat vorgeschlagen, die Vorschriften über die Voruntersuchung für neue Arzneimittel in Zukunft in der gesamten EU zu vereinheitlichen - die klinische Forschung in Europa wäre effizienter, wenn ein beschleunigtes Verfahren für die Genehmigung und Einleitung von klinischen Prüfungen festgelegt würde (die Kosten für die klinische Forschung werden grob auf 2,5 Mio. ECU pro Monat geschätzt).

Der Vorschlag sieht auch Maßnahmen zur Abfederung dieser Probleme vor und zielt darauf ab, zur Sicherstellung eines hohen Gesundheitsschutzniveaus für den Menschen bei klinischen Prüfungen beizutragen.

9.2 Begründung der Maßnahme

Dieser Vorschlag zielt auf die Harmonisierung der Rechtsvorschriften über die Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln ab. Er sieht international vereinbarte Standards und Grundsätze für den Schutz des Menschen, eine Rationalisierung der Verwaltungsverfahren für die Einleitung klinischer Prüfungen, eine Harmonisierung der Mitteilungsverfahren für die laufende Überprüfung der Unbedenklichkeit und eine Überwachung durch Inspektionen vor.

Die zur Verwirklichung des Binnenmarktes notwendige technische Harmonisierung wurde 1992 abgeschlossen. Dabei müssen klinische Prüfungen, die nach den Vorschriften der Gemeinschaft durchgeführt wurden, innerhalb der Gemeinschaft nicht wiederholt werden.

Zum Schutz der Bürger in Europa, die an klinischen Prüfungen teilnehmen, sind die Grundsätze der guten klinischen Praxis, die auf die Deklaration von Helsinki zurückgehen, eine grundlegende Vorschrift. Die EU-Leitlinien über die gute klinische Praxis (GCP), die im Juli '90 vom Ausschuß für Arzneispezialitäten verabschiedet wurden, gelten weltweit als klarer und präziser Standard für gute klinische Praxis. Dies kam erneut in den GCP der Weltgesundheitsorganisation zum Ausdruck, die weitgehend auf den Grundsätzen der Gemeinschaft beruhen. Hinzu kommt, daß die europäischen Leitlinien den Rahmen für gemeinsame GCP-Leitlinien der EU, der USA und Japans innerhalb der Internationalen Harmonisierungskonferenz (ICH) zur Harmonisierung der technischen Vorschriften für die Registrierung von Humanarzneimitteln bilden.

In Berichten und im Schriftwechsel der jüngsten Zeit wurde auf die reellen Schwierigkeiten auf dem Gebiet der Entwicklung neuer Arzneimittel im klinischen Rahmen hingewiesen, insbesondere auf Verzögerungen beim Beginn multizentrischer klinischer Prüfungen (Stellungnahme des Ethik-Ausschusses und Genehmigung durch die zuständige Behörde), Herstellung und Kennzeichnung von Prüfpräparaten, Nachweis der Einhaltung der guten klinischen Praxis. Dies kann für die Industrie zu Verzögerungen von bis zu sechs Monaten führen (was mit Kosten von durchschnittlich 1 Mio. ECU pro Monat verbunden ist).

9.3 Follow-up und Bewertung der Maßnahme

Die Bewertung wird durch die Überwachung der Umsetzung der Gemeinschaftsvorschriften in den Mitgliedstaaten und der Entwicklung neuer Arzneimittel erfolgen.

10. VERWALTUNGS-AUSGABEN (EINZELPLAN III, TEIL A DES HAUSHALTSPLANS)

Über die tatsächliche Verwendung der notwendigen Verwaltungsmittel entscheidet die Kommission durch einen jährlichen Beschluß über die Mittelverteilung unter Berücksichtigung des Personalbestands und der von der Haushaltsbehörde zusätzlich genehmigten Mittel.

10.1 Aufwirkungen auf den Personalbestand

Art der Stelle		Verwaltungspersonal		Quelle		Dauer
		<u>Planstellen</u>	<u>zeitlich befristete Stellen</u>	Vorhandenes Personal der GD bzw. der betreffenden Dienststelle	Zusätzliches Personal	
Beamter oder Bediensteter auf Zeit	A	0.25		Ja		bereits begonnen
	B					
	C					
Sonstiges Personal						
Insgesamt						

Fall zusätzliches Personal erforderlich ist, ist anzugeben, wann es zur Verfügung zu stellen ist.

10.2 Finanzielle Auswirkungen des zusätzlichen Personals

Zusätzliches Personal wird nicht benötigt.

10.3 Anstieg anderer Verwaltungsausgaben aufgrund der Maßnahme

ECU

Haushaltslinie	Betrag	Berechnungsmethode
B5-3000	gering	Veröffentlichungen liegen bereits vor, lediglich zusätzliche Seiten
Insgesamt		

19.12.97

Beschluß

des Bundesrates

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

KOM(97) 369 endg.; Ratsdok. 10607/97

Der Bundesrat hat in seiner 720. Sitzung am 19. Dezember 1997 gemäß §§ 3 und 5 EUZBLG die folgende Stellungnahme beschlossen:

1. Der Bundesrat begrüßt das Anliegen des Richtlinienvorschlages, die Durchführung klinischer Prüfungen innerhalb der Gemeinschaft zu harmonisieren, die Anforderungen der Guten Klinischen Praxis (GCP) bei klinischen Prüfungen verbindlich vorzuschreiben, besondere Vorschriften zum Schutz der Personen, an denen klinische Prüfungen durchgeführt werden, zu erlassen, die Erlaubnispflicht auch für die Herstellung und Einfuhr von Prüfpräparaten europaweit festzuschreiben sowie die nähere Ausgestaltung der Durchführung der Richtlinie in Leitlinien vorzusehen.
2. Die Bundesregierung wird allerdings gebeten, bei den weiteren Verhandlungen auf die folgenden Änderungen hinzuwirken:
 - Bei eigeninitiiertem Forschung der Hochschulen, die nicht auf Zulassung eines Arzneimittels gerichtet ist, geht die Richtlinie über das Arzneimittelgesetz und die hierzu ergangenen Richtlinien und zwar insbesondere die GMP-Richtlinie (Gute Herstellungspraxis) hinaus. Dies kann zu unnötigen Behinderungen für die Forschung sowie finanziellem und personellem Mehraufwand (z. B. für die Bestellung eines Herstellungs- und eines Kontrollleiters, Vollzeitkräfte) führen. Dieser Mehraufwand kann weder aus den den Hochschulen zur Verfügung stehenden Finanzmitteln der Länder noch aus Drittmitteln erbracht werden. Der personelle Mehraufwand steht außer-

dem im Gegensatz zu den Zielen des Richtlinienvorschlags (Verwaltungsvereinfachung und Verfahrensbeschleunigung).

Der Bundesrat fordert daher die Bundesregierung auf, darauf hinzuwirken, daß Artikel 1 Nr. 1 des Richtlinienvorschlags dahingehend ergänzt wird, daß der Regelungsbereich grundsätzlich auf die Zulassung von Arzneimitteln beschränkt wird. Die Richtlinie sollte auch bei anderen klinischen Prüfungen gelten, es sei denn, daß in Fällen der Forschung, die nicht auf Zulassung eines Arzneimittels gerichtet ist, Abweichungen sinnvoll erschienen. Anwendungsbeobachtungen sollen nicht unter diese Richtlinie fallen.

- In der Bundesrepublik Deutschland hat sich die Beteiligung von wissenschaftlichen Fachgesellschaften bei der Ausarbeitung und Fortschreibung einschlägiger rechtlicher Regelungen bewährt. Diese bewährte Beteiligung ist auch auf der Ebene der Europäischen Union sachdienlich. Deshalb sollte eine Anhörung der auf europäischer Ebene vertretenen Fachgesellschaften jeweils vor Verabschiedung bzw. Änderung der Richtlinie und der Ausführungsbestimmungen erfolgen.

Der Bundesrat fordert daher die Bundesregierung auf darauf hinzuwirken, daß Artikel 1 Nr. 3 der Richtlinie dahingehend ergänzt wird, daß vor Verabschiedung der Richtlinie und der ausführlichen Leitlinien bzw. deren Änderung die auf europäischer Ebene vertretenen einschlägigen Fachgesellschaften anzuhören sind.

- Für multizentrische klinische Prüfungen sollte die übergeordnete medizinische Verantwortung bei einem Verantwortungsträger wie dem Leiter der klinischen Prüfung bzw. dem ursprünglich vorgesehenen Studienkoordinator (coordinating investigator) neben dem Sponsor zusammenlaufen und wie folgt definiert werden:

Studienkoordinator: Prüfer, der im Rahmen einer multizentrischen klinischen Prüfung für die Koordination der Prüfer in den verschiedenen Zentren zuständig ist.

Außerdem sollten die vorgesehenen Begriffsbestimmungen um folgende Definition ergänzt werden:

Prüfbogen: Niederlegung von Daten und anderen Informationen jedes einzelnen Prüfungsteilnehmers, entsprechend dem Prüfplan.

- Der in der englischen Version der vorgeschlagenen Richtlinien verwendete Begriff "trial subject" wurde mit "Versuchsperson" übersetzt. Zur Vermeidung negativer Assoziationen sollte der Terminus "Versuchsperson" durch einen neutralen Begriff, wie z. B. "Teilnehmer einer klinischen Prüfung" ersetzt werden.

- In Kapitel II - Schutz von Versuchspersonen -, Artikel 3 Nr. 4 wird eine vom Prüfteam unabhängige Kontaktstelle gefordert, die der Versuchsperson für weitere Informationen zur Verfügung stehen soll.

Der Normierung einer solchen Kontaktstelle bedarf es nicht. Denn mit der Durchführung einer klinischen Prüfung darf u. a. erst begonnen werden, wenn die Unterlagen über die klinische Prüfung, insbesondere auch Art und Umfang der Aufklärung der Versuchsperson, von einer Ethikkommission überprüft, ein positives Votum erteilt und die Versuchsperson dementsprechend aufgeklärt wurde. Der Versuchsperson bleibt es unbenommen, sich ggf. an die Ethikkommission oder an die zuständige Überwachungsbehörde zu wenden, wenn über die Aufklärung hinaus weiterer Informationsbedarf besteht.

Die Einrichtung einer solchen Kontaktstelle an den Hochschulen bedeutete außerdem für diese einen unvermeidbaren personellen und organisatorischen Aufwand, zumal nicht davon ausgegangen werden kann, daß die umfangreichen Aufgaben einer Kontaktstelle angesichts des großen fachlichen Spektrums möglicher Fragestellungen in einer Person gebündelt werden können. Unabhängig hiervon ist fraglich, ob die vorgeschlagene Kontaktstelle objektiver Ansprechpartner für die Versuchspersonen sein kann, da auch sie die benötigten Informationen entweder vom Sponsor oder der Prüfstelle beziehen muß.

- In Kapitel II - Stellungnahme der Ethikkommission -, Artikel 4, sollte klar gestellt werden, daß unabhängig von der Verantwortung der Ethikkommission die Verantwortung des Prüfers unberührt bleibt. Es wird zwar nicht verkannt, daß die in Nummern 3 und 4 aufgeführten Fristen für die Stellungnahme der Ethikkommission vor dem Hintergrund eines zügigen Verfahrensablaufs zu sehen sind. Gleichwohl erscheint die Frist von 30 Tagen für die Vorlage der schriftlichen Stellungnahme aber äußerst knapp bemessen. Des weiteren erscheint die Einspruchsfrist von 15 Tagen in Artikel 5 Nr. 2 Satz 2 ebenfalls als zu gering. Insoweit sollte eine nochmalige kritische Überprüfung der Umsetzbarkeit erfolgen.
- In Kapitel III - Beginn einer klinischen Prüfung -, Artikel 7 Nr. 2 wird der Beginn einer klinischen Prüfung grundsätzlich von einer behördlichen Erlaubnis abhängig gemacht. In bestimmten Fällen ist die Erteilung einer Erlaubnis nicht erforderlich, wobei dann das unter Nummer 3 aufgeführte Notifizierungsverfahren anzuwenden ist.

Die Statuierung einer über das bisher in § 40 AMG festgelegte Verfahren hinausgehenden Erlaubnispflicht, ist abzulehnen. Die Erteilung einer Erlaubnispflicht stellt keinen Sicherheitsgewinn dar, vielmehr resultiert daraus ein immenser Verwaltungsaufwand, der einem erklärten Ziel des Richtlinienenvorschlags, Verwaltungsverfahren zu vereinfachen, entgegensteht.

Daher sollte an Stelle des Erlaubnisverfahrens das unter Nummer 3 aufgeführte Notifizierungsverfahren generell möglich sein. Allenfalls bei Vorliegen eines negativen Votums einer Ethikkommission sollte dem Sponsor die Möglichkeit eingeräumt werden, eine behördliche Entscheidung über den Beginn der klinischen Prüfung zu verlangen.

- In Kapitel IV - Herstellung, Einfuhr und Etikettierung von Prüfpräparaten - Artikel 10, sollte klargestellt werden, daß die Herstellung der Prüfpräparate nach den Regeln der Guten Herstellungspraxis (GMP) zu erfolgen hat.
- In Kapitel V - Übereinstimmung -, Artikel 12, Nummer 1 wird festgelegt, daß die Übereinstimmung mit den Anforderungen der Guten Klinischen Praxis durch benannte Inspektoren überprüft wird, wobei hierbei sämtliche betroffenen Stellen, einschließlich der Prüfstelle und des Herstellungsorts, alle an der Prüfung beteiligten Laboratorien und/oder Einrichtungen des Sponsors zu inspizieren sind.

Auch hieraus resultiert ein enormer Verwaltungsmehraufwand, der sich kaum darstellen läßt.

Die Bundesregierung wird deshalb gebeten, darauf hinzuwirken, daß die für GMP-Inspektionen geltenden Überwachungsgrundsätze der stichprobenartigen Überprüfung auch für GCP-Inspektionen Anwendung finden und keine behördliche Einzelüberwachung von Studien eingeführt wird. Die Inspektoren der Mitgliedstaaten sollen dabei in ihrem Zuständigkeitsbereich die notwendigen Inspektionen vornehmen; sie handeln in dieser Hinsicht im Auftrag der Gemeinschaft.

- Im übrigen wird in der Begründung unter Punkt 3 - Schutz der Versuchspersonen - u. a. darauf hingewiesen, daß die Teilnahme an klinischen Prüfungen vertraulich ist und anonym bleiben sollte.

Es sollte hier jedoch berücksichtigt werden, daß erfahrungsgemäß die Übertragung entsprechender Untersuchungsergebnisse des Prüfungsteilnehmers von der Karteikarte in den Prüfbogen mit einem hohen Fehlerpotential behaftet ist. Dies kann u. U. zu verfälschten Ergebnissen führen. Daher sollte die Option des Einsehens der jeweiligen Teilnehmerdaten aufgenommen werden. Auf die in den Erwägungsgründen gemachten Aussagen zur Notwendigkeit, Behörden Einblick in persönliche Daten zu gewähren, wird hingewiesen.