

## RICHTLINIE 2005/28/EG DER KOMMISSION

vom 8. April 2005

### zur Festlegung von Grundsätzen und ausführlichen Leitlinien der guten klinischen Praxis für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate sowie von Anforderungen für die Erteilung einer Genehmigung zur Herstellung oder Einfuhr solcher Produkte

(Text von Bedeutung für den EWR)

DIE KOMMISSION DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFTEN —

gestützt auf den Vertrag zur Gründung der Europäischen Gemeinschaft,

gestützt auf die Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln<sup>(1)</sup>, insbesondere auf Artikel 1 Absatz 3, Artikel 13 Absatz 1 und Artikel 15 Absatz 5,

in Erwägung nachstehender Gründe:

- (1) Nach der Richtlinie 2001/20/EG müssen Grundsätze der guten klinischen Praxis und ausführliche Leitlinien, die diesen Grundsätzen entsprechen, Mindestbedingungen für die Genehmigung der Herstellung und Einfuhr von Prüfpräparaten und ausführliche Anleitungen betreffend die Dokumentation über die klinische Prüfung zum Nachweis der Übereinstimmung der betreffenden klinischen Prüfung mit der Richtlinie 2001/20/EG angenommen werden.
- (2) Mit den Grundsätzen und Leitlinien der guten klinischen Praxis sollte sichergestellt werden, dass die Durchführung klinischer Prüfungen von Prüfpräparaten, wie sie in Artikel 2 Buchstabe d der Richtlinie 2001/20/EG definiert werden, auf dem Schutz der Menschenrechte und der Würde des Menschen gründet.
- (3) Die Herstellungsbedingungen für Prüfpräparate sind in der Richtlinie 2003/94/EG der Kommission vom 8. Oktober 2003 zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Humanarzneimittel und für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate<sup>(2)</sup> festgelegt. Titel IV der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel<sup>(3)</sup> enthält die Bestimmungen für

die Herstellungserlaubnis für Arzneimittel, die Teil der Voraussetzungen für den Antrag auf Genehmigung des Inverkehrbringens sind. Nach Artikel 3 Absatz 3 der genannten Richtlinie gelten diese Anforderungen nicht für Arzneimittel, die für Versuche in Forschung und Entwicklung bestimmt sind. Daher ist es von wesentlicher Bedeutung, dass Mindestanforderungen für die Anträge auf Genehmigung der Herstellung oder Einfuhr von Prüfpräparaten sowie ihre Verwaltung und für die Erteilung und den Inhalt der Genehmigungen festgelegt werden, um die Qualität des in der klinischen Prüfung verwendeten Prüfpräparats zu gewährleisten.

- (4) Im Hinblick auf den Schutz der Prüfungsteilnehmer und um sicherzustellen, dass keine überflüssigen klinischen Prüfungen durchgeführt werden, ist es von wesentlicher Bedeutung, dass Grundsätze und ausführliche Leitlinien für die gute klinische Praxis festgelegt werden, die es ermöglichen, die Ergebnisse der Prüfungen zur späteren Nutzung zu dokumentieren.
- (5) Damit gewährleistet ist, dass alle Sachverständigen und Einzelpersonen, die mit der Planung, Einleitung, Durchführung und Berichterstattung klinischer Prüfungen zu tun haben, die gleichen Standards für die gute klinische Praxis anwenden, müssen Grundsätze und ausführliche Leitlinien für die gute klinische Praxis festgelegt werden.
- (6) Alle Mitgliedstaaten sollten auf der Grundlage gemeinsamer ausführlicher Leitlinien Vorschriften über die Funktionsweise der Ethik-Kommissionen festlegen, um den Schutz der Prüfungsteilnehmer zu gewährleisten und gleichzeitig die harmonisierte Anwendung der von der Ethik-Kommission anzuwendenden Verfahren in den einzelnen Mitgliedstaaten zu ermöglichen.
- (7) Damit die Einhaltung der Bestimmungen über die gute klinische Praxis gewährleistet ist, stellen Inspektoren ihre Wirksamkeit in der Praxis sicher. Daher ist es von wesentlicher Bedeutung, Grundsätze in Bezug auf Mindeststandards für die Qualifikation der Inspektoren festzulegen, insbesondere in Bezug auf ihre Ausbildung und Schulung. Aus demselben Grund sollten ausführliche Leitlinien für die Inspektionsverfahren befolgt werden, insbesondere für die Zusammenarbeit der verschiedenen Agenturen und die Maßnahmen im Anschluss an die Inspektionen.
- (8) Im Rahmen der Internationalen Harmonisierungskonferenz (ICH) wurde 1995 ein Konsens über einen harmonisierten Ansatz für die gute klinische Praxis erreicht. Das vom Ausschuss für Arzneimittelspezialitäten der Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln (nachstehend „Agentur“) angenommene und von der Agentur veröffentlichte Konsenspapier sollte berücksichtigt werden.

<sup>(1)</sup> ABl. L 121 vom 1.5.2001, S. 34.

<sup>(2)</sup> ABl. L 262 vom 14.10.2003, S. 22.

<sup>(3)</sup> ABl. L 311 vom 28.11.2003, S. 67. Richtlinie zuletzt geändert durch die Richtlinie 2004/27/EG (AbI. L 136 vom 30.4.2004, S. 34).

- (9) Sponsoren, Prüfer und andere Teilnehmer sollten die vom Ausschuss für Arzneimittelspezialitäten angenommenen und von der Agentur veröffentlichten wissenschaftlichen Leitlinien zu Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit von Humanarzneimitteln und die übrigen, von der Kommission in den einzelnen Bänden der „Regeln für Arzneimittel in der Europäischen Union“ veröffentlichten gemeinsamen Leitlinien für den Arzneimittelbereich berücksichtigen.
- (10) Bei der Durchführung klinischer Prüfungen mit zur Anwendung beim Menschen bestimmten Prüfpräparaten sollte der Schutz der Prüfungsteilnehmer sichergestellt werden. Die von den Mitgliedstaaten nach Artikel 3 Absatz 1 der Richtlinie 2001/20/EG erlassenen detaillierten Regeln zum Schutz nichteinwilligungsfähiger Personen vor Missbrauch sollten auch Personen umfassen, die, wie in Notsituationen, vorübergehend nichteinwilligungsfähig sind.
- (11) Nichtkommerzielle klinische Prüfungen, die von Wissenschaftlern ohne Beteiligung der pharmazeutischen Industrie durchgeführt werden, können einen hohen Nutzen für die betroffenen Patienten haben. In der Richtlinie 2001/20/EG wird die besondere Situation dieser nichtkommerziellen klinischen Prüfungen anerkannt. Insbesondere sollten, falls Prüfungen mit zugelassenen Arzneimitteln und bei Patienten mit denselben Merkmalen durchgeführt werden, wie die, die von dem zugelassenen Anwendungsgebiet abgedeckt sind, Anforderungen im Hinblick auf Herstellung oder Einfuhr, die von diesen zugelassenen Arzneimitteln bereits erfüllt werden, berücksichtigt werden. Aufgrund der spezifischen Bedingungen, unter denen nichtkommerzielle Prüfungen durchgeführt werden, könnte es jedoch erforderlich sein, dass die Mitgliedstaaten, um den Anforderungen der vorliegenden Richtlinie insbesondere im Hinblick auf die Bedingungen für die Genehmigung der Herstellung oder Einfuhr und die für die als fortlaufende Akte zu führende Dokumentation (Trial Master File) vorzulegenden und zu archivierenden Dokumente zu entsprechen, nicht nur dann spezifische Modalitäten für diese Prüfungen vorsehen, wenn sie mit zugelassenen Arzneimitteln und bei Patienten mit denselben Merkmalen durchgeführt werden. Aufgrund der Bedingungen, unter denen die nichtkommerziellen Prüfungen von der öffentlichen Forschung durchgeführt werden und der Orte, an denen diese Prüfungen stattfinden, ist die Anwendung bestimmter Einzelheiten der guten klinischen Praxis unnötig oder durch andere Mittel sichergestellt. Die Mitgliedstaaten gewährleisten in diesen Fällen, wenn sie spezifische Modalitäten vorsehen, die Einhaltung der Ziele des Schutzes der Rechte der Patienten, die an der Prüfung teilnehmen sowie generell die korrekte Anwendung der Grundsätze der guten klinischen Praxis. Die Kommission erarbeitet einen Entwurf mit diesbezüglichen Leitlinien.
- (12) Die in dieser Richtlinie vorgesehenen Maßnahmen stimmen mit der Stellungnahme des Ständigen Ausschusses für Humanarzneimittel überein —

HAT FOLGENDE RICHTLINIE ERLASSEN:

## KAPITEL 1

### GEGENSTAND

#### Artikel 1

- (1) In dieser Richtlinie werden die folgenden Grundsätze für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate festgelegt:
- die Grundsätze der guten klinischen Praxis und ausführliche Leitlinien, die diesen Grundsätzen entsprechen, nach Artikel 1 Absatz 3 der Richtlinie 2001/20/EG, für die Planung und Durchführung von und die Berichterstattung über klinische Prüfungen derartiger Produkte am Menschen;
  - die Anforderungen für die Genehmigung der Herstellung oder Einfuhr solcher Produkte nach Artikel 13 Absatz 1 der Richtlinie 2001/20/EG;
  - die ausführlichen Anleitungen nach Artikel 15 Absatz 5 der Richtlinie 2001/20/EG betreffend die Dokumentation über klinische Prüfungen, die Archivierungsmethoden, die Qualifikationen der Inspektoren und die Inspektionsverfahren.
- (2) Bei der Anwendung der in Absatz 1 genannten Grundsätze, ausführlichen Leitlinien und Anforderungen berücksichtigen die Mitgliedstaaten die technischen Durchführungsmodalitäten, die in den von der Kommission veröffentlichten ausführlichen Leitlinien in den Regeln für Arzneimittel in der Europäischen Union enthalten sind.
- (3) Bei der Anwendung der in Absatz 1 genannten Grundsätze, ausführlichen Leitlinien und Anforderungen auf nichtkommerzielle klinische Prüfungen, die ohne Beteiligung der Pharmaindustrie von Forschern durchgeführt werden, können die Mitgliedstaaten spezifische Modalitäten einführen, um den Besonderheiten dieser Prüfungen im Hinblick auf Kapitel 3 und Kapitel 4 Rechnung zu tragen.
- (4) Die Mitgliedstaaten können die besondere Situation von Prüfungen berücksichtigen, deren Konzept keine besondere Herstellung oder Verpackung erfordert, falls diese Prüfungen mit Arzneimitteln durchgeführt werden, für die im Sinne der Richtlinie 2001/83/EG eine Genehmigung für das Inverkehrbringen erteilt wurde und die gemäß den Vorschriften der genannten Richtlinie hergestellt oder importiert wurden und bei Patienten mit denselben Merkmalen wie die, die von dem in der Genehmigung für das Inverkehrbringen genannten Anwendungsgebiet abgedeckt sind.

Die Kennzeichnung der Prüfpräparate für derartige Prüfungen sollte vereinfachten Bestimmungen unterliegen, die in den Leitlinien über gute Herstellungspraxis bei Prüfpräparaten niedergelegt sind.

Die Mitgliedstaaten unterrichten die Kommission sowie die übrigen Mitgliedstaaten über spezifische Modalitäten, die entsprechend diesem Absatz eingeführt werden. Diese Modalitäten werden von der Kommission veröffentlicht.

## KAPITEL 2

### **GUTE KLINISCHE PRAXIS FÜR DIE PLANUNG, DURCHFÜHRUNG, AUFZEICHNUNG UND BERICHTERSTATTUNG KLINISCHER PRÜFUNGEN**

#### ABSCHNITT 1

#### **GUTE KLINISCHE PRAXIS**

##### Artikel 2

(1) Die Rechte, die Sicherheit und das Wohlergehen der Prüfungsteilnehmer haben Vorrang vor den Interessen von Wissenschaft und Gesellschaft.

(2) Jede an der Durchführung einer klinischen Prüfung beteiligte Person muss durch Aus- und Weiterbildung sowie berufliche Erfahrung für die Ausführung ihrer jeweiligen Aufgaben qualifiziert sein.

(3) Klinische Prüfungen müssen wissenschaftlich fundiert sein und in allen Aspekten ethischen Grundsätzen entsprechen.

(4) Die notwendigen Verfahren zur Gewährleistung der Qualität der Prüfung in jeder Hinsicht werden angewandt.

##### Artikel 3

Die zu einem Prüfpräparat vorliegenden präklinischen und klinischen Daten müssen die Durchführung der vorgeschlagenen klinischen Prüfung unterstützen.

Klinische Prüfungen werden gemäß den ethischen Grundsätzen der „Deklaration von Helsinki“ über die Ethischen Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen des Weltärztebundes von 1996 durchgeführt.

##### Artikel 4

Der in Artikel 2 Buchstabe h der Richtlinie 2001/20/EG genannte Prüfplan muss die Definition der Einbeziehung und des Ausschlusses von Teilnehmern an einer klinischen Prüfung, der Überwachung und der Veröffentlichungspolitik enthalten.

Die Prüfer und Sponsoren berücksichtigen alle einschlägigen Leitlinien für die Einleitung und Durchführung klinischer Prüfungen.

##### Artikel 5

Alle Daten aus einer klinischen Prüfung werden so aufgezeichnet, behandelt und gelagert, dass eine korrekte Berichterstattung, Interpretation und Überprüfung unter gleichzeitiger Wahrung der Vertraulichkeit der Aufzeichnungen im Hinblick auf die Prüfungsteilnehmer möglich ist.

## ABSCHNITT 2

### **DIE ETHIK-KOMMISSION**

#### Artikel 6

(1) Die Ethik-Kommissionen nach Artikel 6 Absatz 1 der Richtlinie 2001/20/EG legen die erforderlichen Verfahren zur Umsetzung der Anforderungen der genannten Richtlinie, insbesondere deren Artikel 6 und 7, fest.

(2) Die Ethik-Kommissionen bewahren die wesentlichen Dokumente über alle klinischen Prüfungen nach Artikel 15 Absatz 5 der Richtlinie 2001/20/EG nach Abschluss der Prüfung mindestens drei Jahre auf. Sie bewahren die Dokumente länger auf, wenn dies aufgrund anderer geltender Anforderungen erforderlich ist.

(3) Die Übermittlung von Informationen zwischen den Ethik-Kommissionen und den zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten wird durch angemessene und wirksame Systeme sichergestellt.

## ABSCHNITT 3

### **DIE SPONSOREN**

#### Artikel 7

(1) Ein Sponsor kann seine prüfungsbezogenen Verantwortlichkeiten ganz oder teilweise an eine Einzelperson, ein Unternehmen, eine Institution oder eine Einrichtung delegieren.

Dem Sponsor obliegt jedoch nach wie vor die Verantwortung dafür sicherzustellen, dass sowohl die Durchführung der Prüfungen als auch die aus diesen Prüfungen hervorgehenden abschließenden Daten den Anforderungen der Richtlinie 2001/20/EG sowie der vorliegenden Richtlinie entsprechen.

(2) Prüfer und Sponsor können identisch sein.

## ABSCHNITT 4

### **PRÜFERINFORMATION**

#### Artikel 8

(1) Die Daten in der Prüferinformation gemäß Artikel 2 Buchstabe g der Richtlinie 2001/20/EG werden in prägnanter, einfacher, objektiver, ausgewogener Form und frei von Werbung dargestellt, so dass ein Kliniker oder potenzieller Prüfer diese verstehen und eine unvoreingenommene Risiko-/Nutzen-Bewertung bezüglich der Angemessenheit der vorgeschlagenen klinischen Prüfung vornehmen kann.

Unterabsatz 1 gilt auch für eventuelle Aktualisierungen der Prüferinformationen.

(2) Liegt für das Prüfpräparat eine Genehmigung vor, so kann anstelle der Prüferinformation die Zusammenfassung der Produktmerkmale verwendet werden.

(3) Die Prüferinformation wird mindestens einmal jährlich vom Sponsor validiert und aktualisiert.

### KAPITEL 3

#### GENEHMIGUNG DER HERSTELLUNG ODER EINFUHR

##### Artikel 9

(1) Eine Genehmigung nach Artikel 13 Absatz 1 der Richtlinie 2001/20/EG ist sowohl für die vollständige oder teilweise Herstellung von Prüfpräparaten als auch für die Abfüllung, das Abpacken und die Aufmachung erforderlich. Die Genehmigung ist auch für die Herstellung von zur Ausfuhr bestimmten Präparaten erforderlich.

Die Genehmigung ist auch für Importe aus Drittländern in einen Mitgliedstaat erforderlich.

(2) Dagegen ist für die Zubereitung vor der Verabreichung oder für die Verpackung keine Genehmigung nach Artikel 13 Absatz 1 der Richtlinie 2001/20/EG erforderlich, wenn diese Vorgänge in Krankenhäusern, Gesundheitszentren oder Kliniken von Apothekern oder anderen Personen, die in den Mitgliedstaaten zur Durchführung solcher Prozesse berechtigt sind, durchgeführt werden und die Prüfpräparate ausschließlich zur Anwendung in diesen Einrichtungen bestimmt sind.

##### Artikel 10

(1) Um die Genehmigung zu erhalten, muss der Antragsteller zumindest:

- a) in dem Antrag genaue Angaben zu den Arten der herzustellenden oder einzuführenden Arzneimittel und Darreichungsformen machen;
- b) in dem Antrag genaue Angaben zu den betreffenden Herstellungs- oder Einfuhraktivitäten machen;
- c) gegebenenfalls, z. B. im Fall der Inaktivierung von Virus- oder nichtkonventionellen Erregern, in dem Antrag genaue Angaben zum Herstellungsprozess machen;
- d) in dem Antrag genaue Angaben zu dem Ort, an dem diese Erzeugnisse hergestellt werden sollen, machen oder in Bezug auf die Herstellung und Kontrolle der Arzneimittel über geeignete und ausreichende Betriebsräume, technische Ausrüstungen und Kontrollmöglichkeiten verfügen, die den Anforderungen der Richtlinie 2003/94/EG hinsichtlich der Herstellung, Kontrolle und Lagerung der Arzneimittel genügen;

e) ständig und ununterbrochen über mindestens eine sachkundige Person gemäß Artikel 13 Absatz 2 der Richtlinie 2001/20/EG verfügen.

Für Zwecke von Unterabsatz 1 Buchstabe a umfassen „Arten von Arzneimitteln“ Blutprodukte, immunologische Arzneimittel, Produkte für die Zelltherapie, Produkte für die Gentherapie, biotechnologisch hergestellte Arzneimittel, vom Menschen/Tier gewonnene Produkte, pflanzliche Produkte, homöopathische Erzeugnisse, radiopharmazeutische Produkte und Produkte mit chemisch aktiven Bestandteilen.

(2) Der Antragsteller muss die Erfüllung der in Absatz 1 aufgeführten Voraussetzungen in seinem Antrag nachweisen.

##### Artikel 11

(1) Die zuständige Behörde erteilt die Herstellungsgenehmigung erst, wenn sie sich anhand von Untersuchungen ihrer Beauftragten vergewissert hat, dass die Angaben des Antragstellers nach Artikel 10 zutreffend sind.

(2) Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, um sicherzustellen, dass das Verfahren zur Erteilung einer Genehmigung innerhalb von 90 Tagen nach dem Zeitpunkt der gültigen Antragstellung abgeschlossen wird.

(3) Die zuständige Behörde kann vom Antragsteller weitere Informationen gemäß Artikel 10 Absatz 1, insbesondere betreffend die in Artikel 10 Absatz 1 Buchstabe e genannten sachkundigen Personen verlangen.

Macht die zuständige Behörde von diesem Recht Gebrauch, so werden die in Absatz 2 genannten Fristen ausgesetzt, bis die zusätzlichen Daten vorliegen.

##### Artikel 12

(1) Um sicherzustellen, dass die Anforderungen nach Artikel 10 erfüllt werden, kann die Erteilung einer Genehmigung entweder zum Zeitpunkt der Erteilung der Genehmigung oder später von der Erfüllung bestimmter Auflagen abhängig gemacht werden.

(2) Die Genehmigung gilt nur für die im Antrag spezifizierten Flächen und für die Arten von Arzneimitteln und Darreichungsformen, wie sie nach Artikel 10 Absatz 1 Buchstabe a in dem Antrag spezifiziert sind.

##### Artikel 13

Der Inhaber einer Herstellungsgenehmigung muss zumindest folgende Anforderungen erfüllen:

- a) er muss über das Personal verfügen, das den in dem betreffenden Mitgliedstaat bestehenden gesetzlichen Erfordernissen bezüglich Herstellung und Kontrollen entspricht;

- b) er darf die Prüfpräparate/genehmigten Arzneimittel nur gemäß den Rechtsvorschriften der betroffenen Mitgliedstaaten vernichten;
- c) er muss die zuständige Behörde vorab über jedwede Veränderung informieren, die er möglicherweise an einer oder mehreren der gemäß Artikel 10 Absatz 1 geforderten Angaben vornehmen möchte, insbesondere muss er die zuständige Behörde in jedem Fall unverzüglich informieren, wenn die in Artikel 13 Absatz 2 der Richtlinie 2001/20/EG genannte sachkundige Person unerwartet ersetzt wird;
- d) er muss seine Betriebsräume jederzeit den Beauftragten der zuständigen Behörde zugänglich machen;
- e) er muss der in Artikel 13 Absatz 2 der Richtlinie 2001/20/EG genannten sachkundigen Person alle Möglichkeiten bieten, ihre Aufgaben zu erfüllen, z. B. durch Bereitstellung aller notwendigen Ausrüstungen;
- f) er muss die Grundsätze und Leitlinien der guten Herstellungspraxis für Arzneimittel — wie im Gemeinschaftsrecht festgelegt — einhalten.

Ausführliche Leitlinien im Einklang mit den in Absatz 1 Buchstabe f genannten Grundsätzen werden von der Kommission veröffentlicht und erforderlichenfalls überarbeitet, um dem technischen und wissenschaftlichen Fortschritt Rechnung zu tragen.

#### Artikel 14

Beantragt der Inhaber der Herstellungsgenehmigung die Änderung von Angaben in Bezug auf Artikel 10 Absatz 1 Buchstaben a bis e, so dauert das Verfahren betreffend diesen Antrag längstens 30 Tage. In Ausnahmefällen kann diese Frist auf 90 Tage verlängert werden.

#### Artikel 15

Die zuständige Behörde kann eine Genehmigung jederzeit vollständig oder teilweise aussetzen oder widerrufen, wenn der Genehmigungsinhaber die einschlägigen Anforderungen nicht mehr erfüllt.

#### KAPITEL 4

### ALS FORTLAUFENDE AKTE ZU FÜHRENDE DOKUMENTATION (TRIAL MASTER FILE) UND ARCHIVIERUNG

#### Artikel 16

Die in Artikel 15 Absatz 5 der Richtlinie 2001/20/EG als fortlaufende Akte über die klinische Prüfung (Trial Master File) bezeichnete Dokumentation besteht aus wesentlichen Dokumenten, die sowohl eine Bewertung der Durchführung einer klinischen Prüfung als auch der Qualität der erhobenen Daten ermöglichen. Anhand dieser Unterlagen lässt sich belegen, ob der Prüfer und der Sponsor die Grundsätze und Leitlinien für

die gute klinische Praxis und alle geltenden Anforderungen, insbesondere Anhang I der Richtlinie 2001/83/EG, eingehalten haben.

Die Trial Master File stellt die Grundlage für das vom unabhängigen Abschlussprüfer des Sponsors durchgeführte Audit und für die Inspektion durch die zuständige Behörde dar.

Der Inhalt der wesentlichen Dokumente steht im Einklang mit den Besonderheiten jedes einzelnen Abschnitts der klinischen Prüfung.

Die Kommission veröffentlicht zusätzliche Leitlinien, um den Inhalt dieser Dokumente zu spezifizieren.

#### Artikel 17

Der Sponsor und der Prüfer bewahren die wesentlichen Dokumente über alle klinischen Prüfungen mindestens fünf Jahre nach Abschluss der Prüfung auf.

Sie bewahren die Dokumente länger auf, wenn dies aufgrund anderer geltender Anforderungen oder aufgrund einer Vereinbarung zwischen dem Sponsor und dem Prüfer erforderlich ist.

Die wesentlichen Dokumente werden so archiviert, dass sie den zuständigen Behörden auf Verlangen rasch bereitgestellt werden können.

Die Krankenakten der Prüfungsteilnehmer werden gemäß den nationalen Rechtsvorschriften aufbewahrt entsprechend der Höchstdauer, die in dem betreffenden Krankenhaus, der betreffenden Institution bzw. der betreffenden Privatpraxis zulässig ist.

#### Artikel 18

Jede Übertragung des Eigentums an den Daten wird dokumentiert. Der neue Eigentümer übernimmt die Verantwortlichkeit für die Aufbewahrung und Archivierung der Daten nach Artikel 17.

#### Artikel 19

Der Sponsor betraut Personen aus seiner Einrichtung mit der Zuständigkeit für die Archive.

Der Zugang zu den Archiven ist auf die Personen beschränkt, die für die Archive zuständig sind.

#### Artikel 20

Die zur Speicherung der wesentlichen Dokumente verwendeten Datenträger sind so beschaffen, dass diese Dokumente über den gesamten vorgeschriebenen Aufbewahrungszeitraum vollständig und lesbar bleiben und den zuständigen Behörden auf Anfrage zur Verfügung gestellt werden können.

Jedwede Änderung an den Aufzeichnungen muss rückverfolgbar sein.

## KAPITEL 5

**INSPEKTOREN***Artikel 21*

(1) Die Inspektoren, die von den Mitgliedstaaten gemäß Artikel 15 Absatz 1 der Richtlinie 2001/20/EG ernannt werden, sind auf ihre Geheimhaltungspflicht entsprechend den geltenden Rechtsvorschriften der Gemeinschaft, einzelstaatlichen Gesetzen oder internationalen Vereinbarungen in Bezug auf vertrauliche Daten, zu denen sie bei Inspektionen hinsichtlich der guten klinischen Praxis Zugang erhalten, hinzuweisen und haben die entsprechenden Daten vertraulich zu behandeln.

(2) Die Mitgliedstaaten stellen sicher, dass die Inspektoren über ein abgeschlossenes Hochschulstudium oder gleichwertige Erfahrungen in Medizin, Pharmazie, Pharmakologie, Toxikologie oder anderen relevanten Bereichen verfügen.

(3) Die Mitgliedstaaten stellen sicher, dass die Inspektoren angemessen geschult werden, dass ihr Schulungsbedarf regelmäßig ermittelt wird und dass geeignete Maßnahmen getroffen werden, um die Qualifikationen der Inspektoren auf dem erreichten Niveau zu halten und zu verbessern.

Die Mitgliedstaaten stellen auch sicher, dass die Inspektoren über Kenntnisse der Grundsätze und Verfahren für die Entwicklung von Arzneimitteln und der klinischen Forschung verfügen. Die Inspektoren verfügen ferner über Kenntnisse des geltenden nationalen und Gemeinschaftsrechts und der Leitlinien für die Durchführung klinischer Prüfungen und die Erteilung von Genehmigungen für das Inverkehrbringen.

Die Inspektoren sind mit den Verfahren und Systemen für die Aufzeichnung klinischer Daten vertraut und kennen die Organisation des Gesundheitsfürsorgesystems in den betroffenen Mitgliedstaaten und gegebenenfalls in Drittländern sowie die diesbezüglichen Vorschriften.

(4) Die Mitgliedstaaten führen und aktualisieren Aufzeichnungen über die Qualifikationen, die Schulung und die Erfahrung der einzelnen Inspektoren.

(5) Alle Inspektoren erhalten Unterlagen mit den Standardarbeitsanweisungen und den Einzelheiten zu ihren Aufgaben, Verantwortlichkeiten und zu der Erhaltung ihrer Kompetenz. Diese sind laufend zu aktualisieren.

(6) Die Inspektoren sind mit geeigneten Mitteln zu ihrer Identifizierung auszustatten.

(7) Jeder Inspektor unterzeichnet eine Erklärung über finanzielle oder andere Verbindungen zu den zu inspizierenden Parteien. Falls erforderlich wird diese Erklärung berücksichtigt, wenn Inspektoren einer spezifischen Inspektion zugeteilt werden.

*Artikel 22*

Sind für spezifische Inspektionen bestimmte Fertigkeiten bereitzustellen, so können die Mitgliedstaaten Teams von Inspektoren sowie Experten mit den geeigneten Qualifikationen und Erfahrungen benennen, die gemeinsam die für die Durchführung der Inspektion notwendigen Voraussetzungen erfüllen.

## KAPITEL 6

**INSPEKTIONSVERFAHREN***Artikel 23*

(1) Inspektionen hinsichtlich der guten klinischen Praxis können zu folgenden Gelegenheiten stattfinden:

- a) vor Beginn, während und nach Abschluss der klinischen Prüfungen;
- b) als Teil des Verfahrens zur Prüfung von Anträgen auf Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen;
- c) nach Erteilung einer solchen Genehmigung.

(2) Nach Artikel 15 Absätze 1 und 2 der Richtlinie 2001/20/EG kann die Europäische Arzneimittel-Agentur im Rahmen der ihr mit der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates<sup>(1)</sup> übertragenen Befugnisse — insbesondere im Zusammenhang mit klinischen Prüfungen für Anträge, die nach dem durch diese Verordnung eingeführten Verfahren eingereicht werden — die Durchführung von Inspektionen anfordern und diese koordinieren.

(3) Inspektionen sind gemäß den Inspektionsanleitungen durchzuführen, die zur Unterstützung der gegenseitigen Anerkennung der Inspektionsergebnisse innerhalb der Gemeinschaft entwickelt worden sind.

(4) Die Mitgliedstaaten tragen zusammen mit der Kommission und der Agentur durch gemeinsame Inspektionen, abgestimmte Prozesse und Verfahren sowie durch Erfahrungsaustausch und Schulung Sorge für eine Verbesserung und Harmonisierung der Inspektionsstandards.

*Artikel 24*

Die Mitgliedstaaten machen Dokumente im Zusammenhang mit der Annahme von Grundsätzen der guten klinischen Praxis in ihrem jeweiligen Hoheitsgebiet öffentlich verfügbar.

Sie errichten den rechtlichen und administrativen Rahmen, in dem sich ihre Inspektionen hinsichtlich der guten klinischen Praxis bewegen, und legen dabei die Befugnisse der Inspektoren im Hinblick auf den Zutritt zu den Prüfzentren und auf den Zugang zu den Daten fest. Dadurch stellen sie sicher, dass auch Inspektoren der zuständigen Behörden der anderen Mitgliedstaaten auf Verlangen und sofern angebracht Zutritt zu den Prüfzentren und Zugang zu den Daten haben.

<sup>(1)</sup> ABl. L 136 vom 30.4.2004, S. 1.

*Artikel 25*

Die Mitgliedstaaten stellen ausreichende Mittel zur Verfügung und benennen insbesondere eine angemessene Zahl von Inspektoren, damit eine wirksame Überprüfung der Übereinstimmung mit der guten klinischen Praxis gewährleistet ist.

*Artikel 26*

Die Mitgliedstaaten legen die einschlägigen Verfahren zur Überprüfung der Übereinstimmung mit der guten klinischen Praxis fest.

Die Verfahren enthalten die Modalitäten, die dazu dienen, sowohl die Verfahren des Prüfungsmanagements als auch die Bedingungen, unter denen die klinischen Prüfungen geplant, durchgeführt, kontrolliert und protokolliert werden, sowie Anschlussmaßnahmen zu untersuchen.

*Artikel 27*

Die Mitgliedstaaten legen Verfahren für Folgendes fest:

- a) zur Benennung von Sachverständigen, welche die Inspektoren bei Bedarf begleiten;
- b) für die Beantragung von Inspektionen/Unterstützung aus anderen Mitgliedstaaten gemäß Artikel 15 Absatz 1 der Richtlinie 2001/20/EG und für eine Zusammenarbeit bei Inspektionen in Prüfstellen eines anderen Mitgliedstaates;
- c) für die Vereinbarung von Inspektionen in Drittstaaten.

*Artikel 28*

Die Mitgliedstaaten führen Buch über die nationalen und gegebenenfalls auch internationalen Inspektionen betreffend den Erfüllungsstatus der guten klinischen Praxis und über deren Anschlussmaßnahmen.

*Artikel 29*

(1) Um die Durchführung von Inspektionen durch die zuständigen nationalen Behörden der einzelnen Mitgliedstaaten zu vereinheitlichen, veröffentlicht die Kommission nach Konsultation mit den Mitgliedstaaten Leitlinien mit den gemeinsamen Bestimmungen über die Durchführung dieser Inspektionen.

(2) Die Mitgliedstaaten stellen sicher, dass nationale Inspektionsverfahren mit den in Absatz 1 genannten Leitlinien übereinstimmen.

(3) Die in Absatz 1 genannten Leitlinien können unter Berücksichtigung der wissenschaftlichen und technischen Entwicklung regelmäßig aktualisiert werden.

*Artikel 30*

(1) Die Mitgliedstaaten legen alle erforderlichen Bestimmungen zur Wahrung der Vertraulichkeit durch Inspektoren und andere Sachverständige fest. Bei personenbezogenen Daten werden die Anforderungen der Richtlinie 95/46/EG des Europäischen Parlaments und des Rates<sup>(1)</sup> eingehalten.

(2) Die Mitgliedstaaten tragen dafür Sorge, dass die Inspektionsberichte nur den in Artikel 15 Absatz 2 der Richtlinie 2001/20/EG genannten Empfängern — entsprechend den nationalen Vorschriften der Mitgliedstaaten und entsprechend eventueller Vereinbarungen zwischen der Gemeinschaft und Drittländern — zugänglich gemacht werden.

## KAPITEL 7

**SCHLUSSBESTIMMUNGEN***Artikel 31*

(1) Die Mitgliedstaaten erlassen die erforderlichen Rechts- und Verwaltungsvorschriften, um dieser Richtlinie spätestens am 29. Januar 2006 nachzukommen. Sie übermitteln der Kommission unverzüglich den Text der Vorschriften und eine Entsprechungstabelle dieser Vorschriften mit den Bestimmungen dieser Richtlinie.

Bei Erlass dieser Vorschriften nehmen die Mitgliedstaaten in den Vorschriften selbst oder durch einen Hinweis bei der amtlichen Veröffentlichung auf diese Richtlinie Bezug. Die Mitgliedstaaten regeln die Einzelheiten der Bezugnahme.

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

*Artikel 32*

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

*Artikel 33*

Diese Richtlinie ist an die Mitgliedstaaten gerichtet.

Brüssel, den 8. April 2005

Für die Kommission  
Günter VERHEUGEN  
Vizepräsident

<sup>(1)</sup> ABl. L 281 vom 23.11.1995, S. 31.