

# Liechtensteinisches Landesgesetzblatt

Jahrgang 2004

Nr. 73

ausgegeben am 5. März 2004

---

## Verordnung

vom 2. März 2004

### über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln im Europäischen Wirtschaftsraum (EWR-VKlin)

Aufgrund von Art. 49 des Gesetzes vom 18. Dezember 1997 über den Verkehr mit Arzneimitteln im Europäischen Wirtschaftsraum, LGBI. 1998 Nr. 45, verordnet die Regierung:

#### I. Allgemeine Bestimmungen

Art. 1

*Zweck*

1) Diese Verordnung soll den Schutz der Personen gewährleisten, die an klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln teilnehmen, und die Qualität und Kennzeichnung klinischer Prüfpräparate sicherstellen.

2) Diese Verordnung dient der Umsetzung der 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 (EWR-Rechtssammlung: Anh. II - Kap. XIII - 15o.01).

## Art. 2

*Verhältnis zum Zollvertragsrecht*

Soweit in dieser Verordnung nichts anderes bestimmt ist, finden auf den Schutz der Prüfungsteilnehmer und die Gewährleistung der Qualität der klinischen Prüfungen die aufgrund des Zollvertrages in Liechtenstein anwendbaren schweizerischen Rechtsvorschriften, insbesondere der Heilmittelgesetzgebung, Anwendung.

## Art. 3

*Sachlicher Geltungsbereich*

1) Diese Verordnung gilt für klinische Prüfungen mit Arzneimitteln gemäss Art. 1 der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (EWR-Rechtssammlung; Anh. II - Kap. XIII - 15q.01).

2) Diese Verordnung gilt nicht für nicht-interventionelle klinische Prüfungen.

## Art. 4

*Begriffsbestimmungen*

Die Begriffsbestimmungen dieser Verordnung richten sich nach Art. 2 der Richtlinie 2001/20/EG.

## Art. 5

*Bezeichnungen*

Soweit in dieser Verordnung nicht anderes bestimmt ist, gelten die darin verwendeten Personen- und Funktionsbezeichnungen für Personen männlichen und weiblichen Geschlechts.

## Art. 6

### *Verweis auf EWR-Rechtsvorschriften*

1) Wird in dieser Verordnung auf Rechtsvorschriften verwiesen, auf die im EWR-Abkommen Bezug genommen wird, so beziehen sich diese Verweise auf die jeweils gültige Fassung dieser EWR-Rechtsvorschriften, einschliesslich ihrer Anpassungen und Ergänzungen.

2) Die Regelungen der EWR-Rechtsvorschriften, auf die in dieser Verordnung verwiesen wird, sind unmittelbar anwendbar und allgemein verbindlich.

3) Nach dem Inkrafttreten dieser Verordnung ergibt sich die gültige Fassung der EWR-Rechtsvorschriften, auf die in dieser Verordnung verwiesen wird, aus der Kundmachung der Beschlüsse des Gemeinsamen EWR-Ausschusses im Liechtensteinischen Landesgesetzblatt gemäss Art. 3 Bst. k des Kundmachungsgesetzes.

## **II. Voraussetzungen für die Durchführung einer klinischen Prüfung**

### **A. Allgemeine Voraussetzungen**

## Art. 7

### *Sitz des Sponsors*

Eine klinische Prüfung darf nur durchgeführt werden, wenn insbesondere ein Sponsor vorhanden ist, der seinen Sitz in einem Vertragsstaat des EWRA hat.

## Art. 8

### *Meldung; Genehmigungsantrag*

1) Vor Beginn einer klinischen Prüfung muss der Sponsor jede klinische Prüfung der Kontrollstelle für Arzneimittel melden und eine Stellungnahme der für Liechtenstein zuständigen Ethikkommission einholen. Der Meldung ist eine vollständige Dokumentation beizulegen.

2) Für klinische Prüfungen im Zusammenhang mit Arzneimitteln für Gentherapie, somatischer Zelltherapie und allen Arzneimitteln, die genetisch veränderte Organismen enthalten, hat der Sponsor zudem bei der Regierung einen Antrag auf Erteilung einer Genehmigung einzureichen.

3) Die Befassung der Ethikkommission kann nach Wahl des Sponsors vor der Meldung an die Kontrollstelle für Arzneimittel bzw. der Antragstellung an die Regierung oder gleichzeitig erfolgen.

4) Bei Änderung der Durchführung einer klinischen Prüfung finden die Regelungen gemäss Art. 10 der Richtlinie 2001/20/EG entsprechend Anwendung.

## Art. 9

### *Beginn einer klinischen Prüfung*

Der Sponsor kann mit der klinischen Prüfung erst beginnen, wenn:

- a) die Ethikkommission eine befürwortende Stellungnahme abgegeben hat; und
- b) die Kontrollstelle für Arzneimittel keine begründeten Einwände erhoben hat; oder
- c) die Regierung eine schriftliche Genehmigung nach Art. 8 Abs. 2 erteilt hat.

## Art. 10

### *Stellungnahme der Ethikkommission*

1) Die Ethikkommission überprüft, ob die ethischen Grundsätze bei einer klinischen Prüfung eingehalten werden, sowie die wissenschaftliche und die medizinische Qualität der klinischen Prüfung. Sie vergewissert sich, ob der Schutz des Prüfungsteilnehmers, insbesondere der schutzbedürftigen Personen, gewährleistet ist.

2) Die Ethikkommission übermittelt dem Antragsteller und der Kontrollstelle für Arzneimittel innerhalb von höchstens 50 Tagen nach Eingang des ordnungsgemässen Antrags eine begründete Stellungnahme.

3) Während der Prüfung des Antrags kann die Ethikkommission nur ein einziges Mal zusätzliche Informationen zu den vom Antragsteller bereits vorgelegten Informationen anfordern. Die in Abs. 2 vorgesehene Frist wird bis zum Eingang der zusätzlichen Informationen ausgesetzt.

4) Eine Verlängerung der Frist nach Abs. 2 bestimmt sich nach Art. 6 Abs. 7 der Richtlinie 2001/20/EG.

#### Art. 11

##### *Einwände der Kontrollstelle für Arzneimittel*

1) Die Kontrollstelle für Arzneimittel kann innerhalb von 60 Tagen ab Eingang der Meldung mit vollständiger Dokumentation begründete Einwände gegen die Durchführung einer klinischen Prüfung erheben.

2) Übermittelt die Kontrollstelle für Arzneimittel dem Sponsor begründete Einwände, kann dieser die Meldung ein einziges Mal inhaltlich ändern, um die vorgebrachten Einwände zu berücksichtigen. Ändert der Sponsor die Meldung nicht entsprechend ab, so gilt diese als abgelehnt und die klinische Prüfung kann nicht beginnen.

#### Art. 12

##### *Genehmigung der Regierung*

1) Die Regierung entscheidet über den Antrag nach Art. 8 Abs. 2 nach Einholen der Stellungnahmen der Sanitätskommission, der Kontrollstelle für Arzneimittel und bei Bedarf des Amtes für Umweltschutz spätestens innerhalb von 180 Tagen ab Eingang des Antrages.

2) Es dürfen keine Gentherapieprüfungen durchgeführt werden, die zu einer Veränderung der genetischen Keimbahnidentität der Prüfungsteilnehmer führen.

3) Übermittelt die Regierung dem Sponsor begründete Einwände, kann dieser den Antrag ein einziges Mal inhaltlich ändern, um die vorgebrachten Einwände zu berücksichtigen. Ändert der Sponsor den Antrag nicht entsprechend ab, so gilt dieser als abgelehnt und die klinische Prüfung kann nicht beginnen.

4) Die Bestimmungen des Gesetzes über den Umgang mit gentechnisch veränderten oder pathogenen Organismen und der Verordnung zum Gesetz über den Umgang mit gentechnisch veränderten oder pathogenen Organismen bleiben vorbehalten.

## B. Besondere Voraussetzungen

### Art. 13

#### *Klinische Prüfungen an unmündigen, entmündigten und urteilsunfähigen Personen*

1) Neben den allgemeinen Voraussetzungen für die Durchführung einer klinischen Prüfung darf eine solche an unmündigen Personen nur durchgeführt werden, wenn:

- a) die nach Aufklärung erteilte Einwilligung der Eltern oder des gesetzlichen Vertreters vorliegt. Die Einwilligung muss dem mutmasslichen Willen der unmündigen Person entsprechen und kann jederzeit widerrufen werden, ohne dass dem Unmündigen dadurch Nachteile entstehen;
- b) die unmündige Person von pädagogisch erfahrenem Personal eine ihrer Fähigkeit, dies zu begreifen, entsprechende Aufklärung über die Prüfung, die Risiken und den Nutzen erhalten hat;
- c) der von einer unmündigen Person, die sich eine eigene Meinung bilden kann und die erhaltenen Informationen zu beurteilen weiss, ausdrücklich geäusserte Wunsch, nicht an der klinischen Prüfung teilzunehmen oder sie zu irgendeinem Zeitpunkt zu beenden, vom Prüfer und gegebenenfalls vom Hauptprüfer berücksichtigt wird;
- d) keine Anreize oder finanziellen Vergünstigungen mit Ausnahme einer Entschädigung gewährt werden;
- e) die klinische Prüfung für die Patientengruppe mit einem direkten Nutzen verbunden ist und nur dann, wenn derartige Forschungen für die Validierung von Daten, die bei klinischen Prüfungen an zur Einwilligung nach Aufklärung fähigen Personen oder mittels anderer Forschungsmethoden gewonnen wurden, unbedingt erforderlich sind. Ausserdem müssen sich derartige Forschungen unmittelbar auf einen klinischen Zustand beziehen, unter dem die betroffene unmündige Person leidet, oder ihrem Wesen nach nur an Unmündigen durchgeführt werden können;
- f) die einschlägigen wissenschaftlichen Leitlinien der Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln (EMA) befolgt wurden;
- g) die klinischen Prüfungen so geplant sind, dass sie unter Berücksichtigung der Erkrankung und des Entwicklungsstadiums mit möglichst wenig Schmerzen, Beschwerden, Angst und anderen vorhersehbaren Risiken verbunden sind; sowohl die Risikoschwelle als auch der Belastungsgrad müssen eigens definiert und ständig überprüft werden;

- h) der Prüfplan von der Ethikkommission, die auch über Kenntnisse auf dem Gebiet der Kinderheilkunde verfügt oder die sich in klinischen, ethischen und psychosozialen Fragen auf dem Gebiet der Kinderheilkunde beraten liess, befürwortet wurde; und
  - i) die Interessen des Patienten stets über den Interessen der Wissenschaft und der Gesellschaft stehen.
- 2) Für urteilsunfähige oder entmündigte Personen findet Abs. 1 sinngemäss Anwendung.

### III. Prüfpräparate

#### Art. 14

##### *Herstellung und Einfuhr von Prüfpräparaten*

- 1) Für die Herstellung und die Einfuhr von Prüfpräparaten ist die Bewilligung der Kontrollstelle für Arzneimittel einzuholen.
- 2) Eine Bewilligung nach Abs. 1 wird erteilt, wenn der Antragsteller:
- a) die Voraussetzungen gemäss Art. 41 und 46 der Richtlinie 2001/83/EG erfüllt; und
  - b) ständig und ununterbrochen über mindestens eine sachkundige Person im Sinne von Art. 49 der Richtlinie 2001/83/EG verfügt.
- 3) Die sachkundige Person nach Abs. 2 Bst. b trägt insbesondere die Verantwortung dafür, dass
- a) bei den in Liechtenstein hergestellten Prüfpräparaten jede Charge des Präparats entsprechend den Anforderungen 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 (ABl. L 262 vom 14. 10. 2003, S. 22) hergestellt und kontrolliert wurde;
  - b) bei in einem Drittland hergestellten Prüfpräparaten jede Produktionscharge gemäss den Unterlagen über die Produktionsspezifikation nach Standards einer guten Herstellungspraxis hergestellt und kontrolliert wurde, die denen der Richtlinie 2003/94/EG mindestens gleichwertig sind, und dass jede Produktionscharge nach den gemäss Art. 9 Abs. 2 der Richtlinie 2001/20/EG übermittelten Informationen kontrolliert wurde;

c) bei einem Prüfpräparat, das ein Vergleichspräparat aus einem Drittland ist und für das eine Genehmigung für das Inverkehrbringen vorliegt, jede Produktionscharge allen einschlägigen und erforderlichen Analysen, Prüfungen und Überprüfungen unterzogen wurde, um die Qualität des Präparats gemäss den nach Art. 9 Abs. 2 der Richtlinie 2001/20/EG übermittelten Informationen zu bestätigen. Dies erfolgt, falls die Unterlagen, die bestätigen, dass jede Produktionscharge nach Standards einer guten Herstellungspraxis hergestellt wurde, die den zuvor genannten Standards mindestens gleichwertig sind, nicht erhältlich sind.

4) Die Prüfpräparate sind von einer weiteren Kontrolle in Liechtenstein befreit, wenn:

- a) die Bestimmungen nach Abs. 3 eingehalten sind; und
- b) sie mit Bescheinigungen der Freigabe der Chargen, die von der sachkundigen Person unterzeichnet sind, von einem Vertragsstaat des EWRA eingeführt werden.

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

6) Die Prüfpräparate und gegebenenfalls die zu ihrer Verabreichung verwendeten Vorrichtungen sind vom Sponsor kostenlos zur Verfügung zu stellen.

## Art. 15

### *Etikettierung von Prüfpräparaten*

Die Kennzeichnung bzw. Angaben für Prüfpräparate, die in deutscher Sprache auf der äusseren Verpackung von Prüfpräparaten oder, sofern keine äussere Verpackung vorhanden ist, auf der Primärverpackung aufgeführt sein müssen, richten sich nach dem Leitfaden für die gute Herstellungspraxis für Prüfpräparate der Europäischen Kommission.

## Art. 16

### *Übermittlung von schwerwiegenden Nebenwirkungen und unerwünschten Ereignissen*

1) Die Kontrollstelle für Arzneimittel sorgt für die Übermittlung aller mutmasslichen unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen eines Prüfpräparates, die in Liechtenstein auftreten, an die entsprechende Datenbank der EMEA.

2) Der Sponsor sorgt dafür, dass alle wichtigen Informationen über mutmassliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen aufgezeichnet und der Kontrollstelle für Arzneimittel so rasch wie möglich, auf jeden Fall aber binnen sieben Tagen, nachdem der Sponsor von dem betreffenden Fall Kenntnis erhalten hat, mitgeteilt werden, und dass anschliessend innerhalb einer erneuten Frist von acht Tagen entsprechende Auskünfte über die weiteren Massnahmen übermittelt werden. Ist ein weiterer EFTA/EWR-Vertragsstaat an der klinischen Prüfung beteiligt, so sorgt der Sponsor analog für die Übermittlung der unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen an die zuständige Behörde. Ist ein EG-Mitgliedstaat beteiligt, so wird die Information auch dem Ständigen Ausschuss der EFTA-Staaten (Ständiger Ausschuss) übermittelt.

3) Der Sponsor führt ausführlich Buch über alle unerwünschten Ereignisse, die ihm von den Prüfern mitgeteilt werden. Er legt diese Aufzeichnungen der Kontrollstelle für Arzneimittel und dem an der klinischen Prüfung beteiligten Vertragsstaat des EWRA auf Antrag vor.

## IV. Aufsicht und Vollzug

### Art. 17

#### *Inspektionen*

1) Die Kontrollstelle für Arzneimittel kann jederzeit Inspektionen der Versuchsorte, der Einrichtungen und der Laboratorien vornehmen oder vornehmen lassen sowie sämtliche Dokumentationen und Daten einsehen, die die klinische Prüfung betreffen. Sie führt zudem eine Inspektion durch, wenn diese von der EFTA-Überwachungsbehörde (ESA) verlangt wird.

2) Im Anschluss an die Inspektion wird ein Inspektionsbericht erstellt. Der Bericht steht dem Sponsor zur Verfügung, der Schutz vertraulicher Aspekte muss aber sicher gestellt sein. Der Bericht kann auf begründeten Antrag eines EFTA/EWR-Vertragsstaates, des Ständigen Ausschusses, der Ethikkommission und der EMEA zur Verfügung gestellt werden.

3) Die Kontrollstelle für Arzneimittel informiert die EMEA über die durchgeführten Inspektionen gemäss Art. 15 Abs. 1 der Richtlinie 2001/20/EG.

## Art. 18

### *Verwaltungsmassnahmen*

1) Die Kontrollstelle für Arzneimittel kann die klinische Prüfung unterbrechen, von der Einhaltung von Auflagen und Bedingungen abhängig machen oder verbieten, wenn:

- a) sie objektive Gründe zur Annahme hat, dass die Durchführungsvoraussetzungen nicht mehr gegeben sind, die der Ethikkommission bzw. der Kontrollstelle für Arzneimittel vorgelegte Dokumentation geändert wurde, ohne dass dies gemeldet wurde, oder die Prüfung nicht gemäss der Dokumentation durchgeführt wird;
- b) neue Informationen hinsichtlich Unbedenklichkeit oder der wissenschaftlichen Grundlage es erfordern.

2) Vor dem Entscheid - ausser bei Gefahr in Verzug - gibt die Kontrollstelle für Arzneimittel dem Sponsor oder dem Prüfer die Möglichkeit zur Stellungnahme. Dafür räumt sie eine Frist von einer Woche ein.

3) Stellt die Kontrollstelle für Arzneimittel fest, dass der Sponsor oder der Prüfer oder andere an der klinischen Prüfung Beteiligte ihre Verpflichtungen nicht mehr erfüllen, so erstellt sie einen Aktionsplan zur Behebung der bemängelten Situation.

4) Die Kontrollstelle für Arzneimittel unterrichtet die Ethikkommission, die zuständigen Behörden der anderen EWR/EFTA-Vertragsstaaten, den Ständigen Ausschuss, die ESA und die EMEA unverzüglich über:

- a) den Entscheid nach Abs. 1; dieser ist unter Bekanntgabe der Gründe zu übermitteln;
- b) den Aktionsplan.

5) Der Kontrollstelle für Arzneimittel obliegen zudem die Informationspflichten gemäss Art. 11 der Richtlinie 2001/20/EG.

6) Die Befugnisse nach Abs. 1 bis 4 obliegen bei Genehmigungen nach Art. 8 Abs. 2 der Regierung.

Art. 19

*Vollzug*

Der Vollzug dieser Verordnung obliegt der Kontrollstelle für Arzneimittel, soweit nicht die Regierung als Genehmigungsbehörde zuständig ist.

## **V. Schlussbestimmung**

Art. 20

*Inkrafttreten*

Diese Verordnung tritt am Tage der Kundmachung in Kraft.

Fürstliche Regierung:

*gez. Otmar Hasler*

Fürstlicher Regierungschef