

# Hinweise zur 12. Novelle des AMG und der GCP-V

## Neuerungen für Klinische Prüfungen, insbes. auch “Investigator Initiated Trials”

(Stand: August, 2004)

<b>1. Wesentliche Neuerungen</b>	<b>2</b>
<b>2. Neue Verpflichtungen des Sponsors</b>	<b>3</b>
<b>3. Allg. Voraussetzungen einer klinischen Prüfung</b>	<b>4</b>
<b>4. Genehmigung durch BOB und Zustimmung EK</b>	<b>5</b>
<i>a. Antragstellung</i>	<b>6</b>
<i>b. Beantragen einer EudraCT Nr.</i>	<b>7</b>
<b>5. Anzeige-, Dokumentations- und Mitteilungspflichten</b>	
<i>a. Pflichten des Prüfers</i>	<b>8</b>
<i>b. Pflichten des Sponsors</i>	<b>10</b>
<b>6. Nachträgliche Änderungen</b>	<b>13</b>
<b>7. Dokumente im Internet</b>	<b>14</b>
<b>8. Glossar</b>	<b>15</b>

### Hinweis:

Dies ist keine abschliessende Darstellung, sondern nur ein einleitender Überblick, um den Zugang zum neuen Arzneimittelrecht zu erleichtern.

### 1. Wesentliche Neuerungen durch 12. AMG Novelle und GCP-Verordnung

bisher	neu
<ul style="list-style-type: none"><li>• Anzeigepflicht</li><li>• Dokumentenhinterlegung</li><li>• Lokale EKs</li><li>• Ethikkommission<ul style="list-style-type: none"><li>- Heterog. Anforderung</li><li>- Keine Fristen</li></ul></li><li>• Labeling gefordert</li><li>• lokale Inspektionen</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>neue Definitionen in § 4 AMG</b></li><li>• <b>Genehmigungspflichten</b> (Prüfung, Änderungen, Nachmeldungen)</li><li>• <b>Dokumentvorlage</b> (umfangreiche) <b>zur Prüfung</b></li><li>• <b>Nachforderungen / Versagungsgründe</b></li><li>• <b>Federführende EK und lokale EKs</b></li><li>• <b>Ethikkommission</b><ul style="list-style-type: none"><li>- Einheitliche Anforderung</li><li>- Fristen und implizite Voten</li></ul></li><li>• <b>Labeling obligat</b> mit Vorgaben, <b>wie z.B.</b><ul style="list-style-type: none"><li>- Verfallsdatumregelung</li><li>- Handelsware und Dokumentation</li></ul></li><li>• <b>besondere Personengruppen</b> (Minderjährige / Alter / Geschlecht)</li><li>• <b>Inspektionen durch BOB / EU</b></li><li>• <b>Studienende/Abschlussberichte</b></li><li>• <b>GCP kodifiziert / Transparenz</b></li></ul>

### 2. Wesentliche neue Verpflichtungen des Sponsors

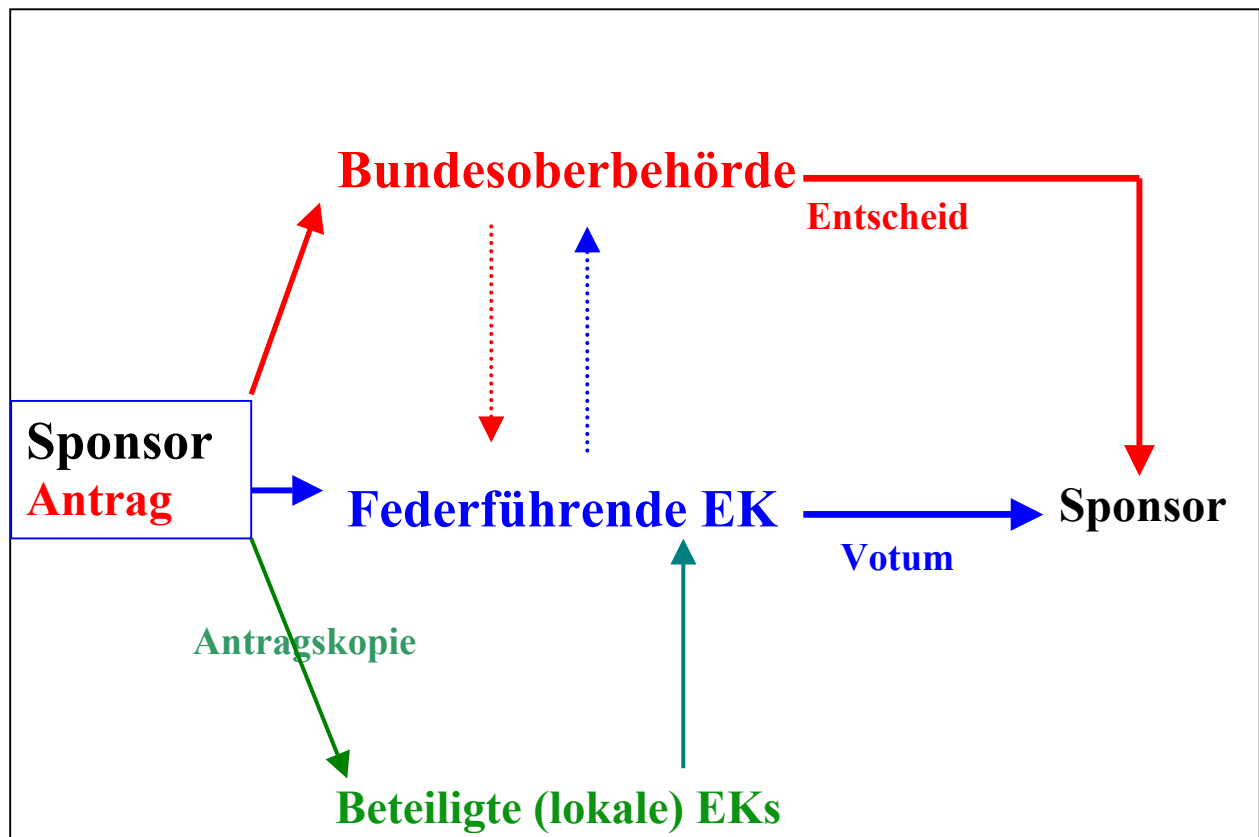
- **Koordination**
- **Sicherheitsüberwachung**
- **Qualitätssicherung**
- **Antrags- / Meldepflichten / Abschlussbericht**  
Ethikkommission / Behörden
- **IMPD / IB**
- **GMP**  
Prüfpräparateproduktion /-Etikettierung  
Lagerung / Ausgabe / Rückstellmuster etc.
- **Arzneimittelsicherheit**  
Meldungen / Line Listing / jährlicher Sicherheitsbericht  
Information anderer Prüfer / MedDRA Codierung etc.
- **Archivierung** – GCP-gerecht
- **Computervalidierung**

### 3. Allgemeine Voraussetzungen einer klinischen Prüfung (siehe AMG § 40 Abs. 1)

„Die klinische Prüfung eines Arzneimittels darf bei Menschen nur durchgeführt werden, wenn und solange...“

- **Sponsor** oder Vertreter des Sponsors seinen Sitz hat in **EU oder EWR**
- **Risikoabschätzung:**  
..“die vorhersehbaren Risiken und Nachteile gegenüber dem Nutzen für die Person, bei der sie durchgeführt werden soll (betroffene Person), und der voraussichtlichen Bedeutung des Arzneimittels für die Heilkunde ärztlich vertretbar sind.“
- Die betroffene Person volljährig und in der Lage ist, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung zu erkennen und ihren Willen hiernach auszurichten“und **schriftliche Einwilligung** der Personen **nach Aufklärung** und
- **Einwilligung** dass **personenbezogene Gesundheitsdaten gespeichert, weitergegeben** und von Überwachungsbehörde, Beauftragte des Sponsors **eingesehen** werden können.
- **Aufklärung** muss **Arzt** durchführen (GCP-V)
- **Patient nicht in Anstalt** untergebracht ist
- **geeignete Einrichtung** und **qualifizierte Prüfer** vorhanden sind
- **2 jährige Studienerfahrung** für Prüfer, Hauptprüfer oder LKP bestehen
- **LKP** bei **Multizenterstudien** vorhanden ist
- **pharmakologisch-toxikologische Prüfung** nach Stand der Wissenschaft vorhanden ist.
- **Information über Risiken** an Prüfer, Hauptprüfer, LKP durch **pharmakologisch-toxikologischen Wissenschaftler** gegeben wurde (schriftlich).
- **Versicherung** vorhanden ist
- **Medizinische Versorgung** durch **Arzt** bzw. Zahnarzt gewährleistet ist
- **Hinweis:** Es gelten **Sondervorschriften bei Minderjährigen (§ 40 (4) AMG und bei Kranken (§ 41 AMG).**

**4. Genehmigung durch Bundesoberbehörde (BOB) und Bewertung durch Ethik-Kommission(en) (EKs) (siehe GCP-V 3. Abschnitt)**



**Ablauf und Zuständigkeiten gelten für**

- **Antragstellung**
- **Änderungen**
- **Zusätzliche Prüfstellen**

### 4.a. Antragstellung (siehe § 7 Abs. (1))

Der **Sponsor** reicht in **elektronischer** und **schriftlicher Form**

- bei **zuständiger BOB Antrag** auf **Genehmigung** der klinischen Prüfung und
- bei **zuständiger Ethik-Kommission Antrag** auf **zustimmende Bewertung** der klinischen Prüfung ein.

**beizufügende Unterlagen** in **deutscher** oder **englischer Sprache**, soweit im Folgenden nichts anderes bestimmt. (GCP-V,3. Abschnitt, § 7 Abs. (2)).

**Multizentrische Prüfungen**, im AMG-Geltungsbereich

- **jede weitere** für einen **Prüfer zuständige EK** (beteiligte EK) zeitgleich
- **Kopie** des Antrags

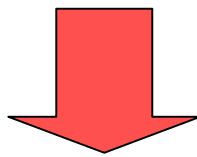
**„Zuständige“ Ethikkommission ist federführend für Bearbeitung.**

### 4.b Das Beantragen einer EudraCT Nummer:

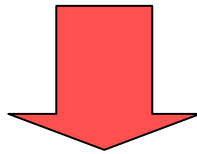
Auf der öffentlichen EudraCT website:

<http://eudract.emea.eu.int/>

1. Schritt: Anfordern eines „**Security Codes**“ auf dem auf der website abgelegten Formular. Der Code wird an die vom Antragsteller angegebene email Adresse geschickt.



2. Schritt: Anfordern der **EudraCT** Nummer unter Angabe des Security Codes. Die Nummer wird an die gleiche email Adresse geschickt wie oben.



3. Schritt: Abspeichern der email mit der EudraCT Nummer und Einfügen in das Antragsformular an die BOB bzw. EK.

### 5. Anzeige-, Dokumentations-, Mitteilungspflichten

#### 5.a. Pflichten des Prüfers (siehe GCP-V - § 12, Abschnitt 4)

1. Der **Prüfer** unterliegt der Anzeigepflicht nach §67 AMG. Dieser Anzeige fügt er für **jede** von ihm durchgeführte klinische Prüfung bei

- a) **Prüfer** (Name, Anschrift , Berufsbezeichnung)
- b) **BOB** (Genehmigungsdatum, nachträgliche Änderungen)
- c) **EK** (Bewertungsdatum, Genehmigungen von Änderungen)
- d) **beteiligte EKs** für Prüfer und Prüfstelle, Bewertungsdatum,
- e) **EudraCT-Nummer** des Prüfplanes,
- f) **Sponsor** (Name / Firma, Anschrift) ggf. Vertreter
- g) **LKP, Hauptprüfer** (Name, Anschrift)
- h) **Prüflaboratorien, andere eingebundene Einrichtungen,**
- i) **Prüfplantitel, Prüfplancode und Zielsetzung,**
- k) **Anwendungsgebiet,**
- l). **Art der klinischen Prüfung und Durchführung,**  
besondere Merkmale betroffener Personen,
- m) geplanter **Beginn** und voraussichtliche **Dauer,**
- n) **Prüfpräparat:** Bezeichnung, Stärke, Darreichungsform,  
wirksame Bestandteile, Art der Anwendung,
- o) ggf. **Regelungen** des Betäubungsmittel-, Gentechnik-,  
Strahlenschutzrechts oder Hinweis auf  
somatisches Gentherapeutikum oder Gendiagnostikum,
- p) **Vergleichspräparate** Anzahl und Art.

**Der Prüfer** unterrichtet **Behörde innerhalb 90 Tage** über **Beendigung der klinischen Prüfung.**

Wurde klinische **Prüfung abgebrochen / unterbrochen**, Unterrichtung **innerhalb 145 Tagen** mit Gründen für den Abbruch oder die Unterbrechung

**Prüfer kann dem Sponsor die Durchführung der Anzeige bei der zuständigen Behörde übertragen und hat dies zu dokumentieren.**

### 2. Prüfer unterrichtet Sponsor unverzüglich über

- **schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis**, ausgenommen Ereignisse, über die nicht unverzüglich unterrichtet werden muss (laut Prüfplan / Prüferinformation), anschließend:
- **Prüfer übermittelt Sponsor schriftlichen Bericht.**
- Personenbezogene Daten **pseudonymisiert** (Identifizierungscode der betroffenen Person)

### 3. Prüfer unterrichtet Sponsor nach Fristen im Prüfplan über

- **unerwünschte Ereignisse,**
- **unerwartete klinisch-diagnostische Befunde,** die im Prüfplan für Bewertung als entscheidend bezeichnet,

### 4. Prüfer übermittelt EK, BOB, Sponsor im Falle des Todes einer betroffenen Person

- alle erforderlichen **zusätzlichen Auskünfte.**
- Personenbezogene Daten **pseudonymisiert**

### 5. Bei gentechnischen Arzneimitteln:

- **Prüfer unterrichtet Sponsor unverzüglich über** Beobachtungen von in **Risikobewertung nicht vorgesehenen schädlichen Auswirkungen auf Gesundheit nicht betroffener Personen und Umwelt.**

### 5.b. Pflichten des Sponsors (siehe GCP-V §13)

#### 1. Sponsor dokumentiert

- **alle unerwünschten Ereignisse** (ausführlich),
- **Sponsor** übermittelt **Dokumentation auf Anforderung** an:  
**EK, BOB, beteiligte Prüfer, Behörden** anderer Staaten (EU, EWR) **auf Ersuchen**  
Personenbezogene Daten **pseudonymisiert**

#### 2. Sponsor unterrichtet über **jeden** bekannt gewordenen

- **Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung**
- **unverzüglich, spätestens** innerhalb von **15 Tagen ab Bekanntwerden** an **EK, BOB, beteiligte Prüfer, Behörden** anderer Staaten (EU, EWR)  
Personenbezogene Daten **pseudonymisiert**

#### 3. Sponsor übermittelt **jeden** ihm bekannt gewordenen

- **Verdachtsfall** einer **unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung**, die zum **Tod geführt** hat oder **führen kann**,
- **unverzüglich, spätestens** innerhalb von **7 Tagen ab Bekanntwerden** an **EK, BOB, beteiligte Prüfer, Behörden** anderer Staaten (EU, EWR)  
Personenbezogene Daten **pseudonymisiert**

liefert für Bewertung **wichtige Informationen**  
und Information über alle bereits **getroffene Maßnahmen**.  
innerhalb von **höchstens 8 weiteren Tagen**

- 4. Sponsor unterrichtet jeden** ihm bekannt gewordenen **Sachverhalt, der Überprüfung der Nutzen-Risiko-Bewertung** des Prüfpräparats **erfordert unverzüglich, spätestens** innerhalb von **15 Tagen** an **EK, BOB, beteiligte Prüfer, Behörden** anderer Staaten (EU, EWR)
1. **Einzelfallberichte** von erwarteten schwerwiegenden NW mit unerwartetem Ausgang
  2. Erhöhung der **Häufigkeit** erwarteter schwerwiegender NW, die klinisch relevant sind
  3. **Verdachtsfälle** unerwarteter schwerwiegender NW nachdem die betreffende Person die klinische Prüfung beendet hat
  4. **Ereignisse** im Zusammenhang der mit der Studiendurchführung oder Entwicklung des Prüfpräparates, die möglicherweise die Sicherheit der betroffenen Personen beeinträchtigen können.
- 5. bei Maßnahmen nach § 11 AMG unterrichtet Sponsor über mögliche auslösende Umstände:**  
**EK, BOB, Behörden** anderer Staaten (EU, EWR)  
in deren Hoheitsgebiet die klinische Prüfung durchgeführt wird.
- 6. Der Sponsor hat während Dauer der Prüfung einmal jährlich oder auf Verlangen eine Liste** aller während der Prüfung aufgetretenen **Verdachtsfälle schwerwiegender NW** sowie einen **Bericht über die Sicherheit** der betroffenen Personen vorzulegen an:  
**EK, BOB, Behörden** anderer Staaten (EU, EWR)  
in deren Hoheitsgebiet die klinische Prüfung durchgeführt wird.

## Hinweise zur 12. Novelle des AMG und der GCP-V

---

7. Der **Sponsor unterrichtet** bei **Gefahren**, die Gesundheit nicht betroffener Personen und Umwelt durch **gentechnische Arzneimittel unverzüglich** die **BOB**
8. Der **Sponsor unterrichtet** innerhalb von **90 Tagen** über **Beendigung der klinischen Prüfung: EK, BOB, Behörden** anderer Staaten (EU, EWR) in deren Hoheitsgebiet die klinische Prüfung durchgeführt wird.
9. Der **Sponsor übermittelt** innerhalb **eines Jahres** nach **Beendigung der klinischen Prüfung** an **BOB / EK Zusammenfassung des Berichtes** über die klinische Prüfung, der **alle wesentlichen Ergebnisse** der klinischen Prüfung **abdeckt**.
10. Der **Sponsor stellt sicher**, dass die wesentlichen **Unterlagen** der klinischen Prüfung einschließlich der **Prüfbogen** nach **Beendigung** oder **Abbruch der klinischen Prüfung mindestens 10 Jahre** **aufbewahrt werden**

(Andere Vorschriften zur Aufbewahrung medizinischer Unterlagen bleiben davon unberührt.)

### 6. Nachträgliche Änderungen (siehe GCP- V §10 3. Abschnitt)

1. **Änderungen** einer von **BOB** genehmigten oder **EK** zustimmend bewerteten klinischen Prüfung, die,
    1. sich auf **Sicherheit** der **betroffenen Personen** auswirken,
    2. **Auslegung wissenschaftlicher Dokumente**,  
**Aussagekraft der Studienergebnisse** beeinflussen,
    3. **Leitung** oder **Durchführung der Studie** verändern,
    4. **Qualität / Unbedenklichkeit** der Prüfpräparate beeinträchtigen,
    5. bei **gentechnischen Arzneimitteln** Risikobewertung für die Umwelt verändern **darf Sponsor nur vornehmen**, wenn **Änderungen** von **EK zustimmend bewertet** und von **BOB genehmigt** wurden
  
  2. Die **Ethik-Kommission prüft** und **übermittelt** dem Sponsor befürwortende / ablehnende **Stellungnahme**.  
**Frist: innerhalb von 20 Tagen nach Eingang**
  
  3. Übermittelt **BOB** dem Sponsor **in maximal 20 Tagen** nach Eingang **keine Einwände**, so gilt Antrag **als genehmigt**. Die **BOB kann** Sponsor **auffordern**, vorgeschlagene Änderungen nach ihren Maßgaben zu modifizieren.
    - (4) **Zusätzliche Prüfeinrichtungen** darf **Sponsor nur dann** in Prüfung **einbeziehen**, wenn **zuständige EK** die Einbeziehung **zustimmend bewertet**. **Prüfung kann** an der Prüfeinrichtung **beginnen**, wenn **zuständige EK nicht innerhalb von 30 Tagen** **Zustimmende Bewertung** gilt als erteilt dem Sponsor begründete Bedenken übermittelt.
- Federführende EK unterrichtet BOB** über Bewertung.

## Hinweise zur 12. Novelle des AMG und der GCP-V

---

### 7. Dokumente im Internet

<b>EU-Richtlinien und Leitlinien</b>	<a href="http://pharmacos.eudra.org/F2/home.html">http://pharmacos.eudra.org/F2/home.html</a>
<b>EMA News</b>	<a href="http://www.emea.eu.int/whatsnewp.htm">http://www.emea.eu.int/whatsnewp.htm</a>
<b>EudraCT website (zum Beantragen einer EudraCT Nr):</b>	<a href="http://eudract.emea.eu.int/">http://eudract.emea.eu.int/</a>
<b>Alle deutschen Gesetze</b>	<a href="http://www.rechtliches.de/">http://www.rechtliches.de/</a>
<b>Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung (BMGS)</b>	<b>Gesetzes- und Verordnungsentwürfe</b> <a href="http://www.bmgs.bund.de/deu/gra/gesetze/ges_6.cfm">http://www.bmgs.bund.de/deu/gra/gesetze/ges_6.cfm</a> <b>Gesetzesbeschlüsse</b> <a href="http://www.bmgs.bund.de/deu/gra/gesetze/ges_7.cfm">http://www.bmgs.bund.de/deu/gra/gesetze/ges_7.cfm</a>
<b>Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)</b>	<a href="http://www.bfarm.de/de/index.php">http://www.bfarm.de/de/index.php</a>
<b>12. AMG-Novelle (vom 30.07.2004)</b>	<a href="http://www.bmgs.bund.de/download/gesetze/arzneimittel/ZwölftesGesetzArzneimittelgesetz.pdf">http://www.bmgs.bund.de/download/gesetze/arzneimittel/ZwölftesGesetzArzneimittelgesetz.pdf</a>
<b>GCP- Rechtsverordnung (GCP-V) vom 09.08.2004 Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen</b>	<a href="http://www.bmgs.bund.de/download/gesetze/arzneimittel/bgbl104s2081gcpv.pdf">http://www.bmgs.bund.de/download/gesetze/arzneimittel/bgbl104s2081gcpv.pdf</a>
<b>Bekanntmachungen zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln am Menschen des BfArM</b>	<a href="http://www.bfarm.de/de/Arzneimittel/klin_pr/bekanntm/index.php">http://www.bfarm.de/de/Arzneimittel/klin_pr/bekanntm/index.php</a>

### 8.Glossar

<b>BOB</b>	<b>Bundesoberbehörde</b>
<b>EK</b>	<b>Ethikkommission</b>
<b>EudraCT</b>	<b>European Clinical Trials Database</b>
<b>AMG</b>	<b>Arzneimittelgesetz</b>
<b>GCP-V</b>	<b>Verordnung zur guten klinischen Praxis</b>
<b>LKP</b>	<b>Leitender klinischer Prüfarzt</b>
<b>GCP</b>	<b>Good Clinical Practice</b>
<b>QM</b>	<b>Qualitätsmanagement</b>
<b>EMA</b>	<b>European Medicines Evaluation agency</b>
<b>IMP</b>	<b>Investigational Medicinal Product Dossier</b>
<b>IB</b>	<b>Investigator's brochure</b>
<b>GMP</b>	<b>Good Manufacturing Practice</b>