

# Klinische Prüfungen Erfahrungen mit der 12. AMG-Novelle

PD Dr. med. Thomas Sudhop  
Facharzt für Klinische Pharmakologie

Leiter Organisationseinheit Klinische Prüfungen / GCP  
am Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)



Leitlinie

**Deklaration von Helsinki** (1964, 2000)

1964+

Leitlinie

ICH Topic E 6 (Step 5)  
„Note for Guidance on Good Clinical Practice“  
CPMP/ICH/135/95 „alias“ **ICH GCP**

1995

Richtlinie

Richtlinie 2001/20/EG des  
EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES  
vom 4. April 2001 ... über die Anwendung der  
**Guten Klinischen Praxis** (GCP) bei der Durchführung von  
klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln

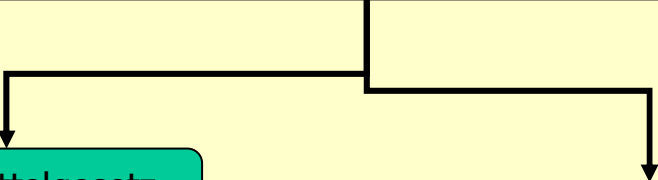
2001

Gesetz

Arzneimittelgesetz  
(AMG, 12. Novelle)

Rechtsverordnung nach §42  
Abs. 3 AMG  
GCP-Verordnung (GCP-V)

2004



## Genehmigungsverfahren bei der Behörde

### Verfahrensablauf gem. RL 2001/20/EG - Artikel 9

- (2) Vor Beginn einer klinischen Prüfung reicht der Sponsor bei der zuständigen Behörde des Mitgliedstaates, in dem er eine klinische Prüfung durchzuführen beabsichtigt, einen ordnungsgemäßen Genehmigungsantrag ein.
- (3) Übermittelt die zuständige Behörde des Mitgliedstaats dem Sponsor mit Gründen versehene Einwände, kann dieser ein einziges Mal den Antrag gemäß Absatz 2 inhaltlich ändern, um die vorgebrachten Einwände zu berücksichtigen. Ändert der Sponsor den Antrag nicht entsprechend ab, gilt dieser als abgelehnt, und die klinische Prüfung kann nicht beginnen.
- (4) Die Prüfung eines ordnungsgemäßen Genehmigungsantrags durch die gemäß Absatz 2 zuständige Behörde muss so schnell wie möglich abgeschlossen werden und darf nicht länger als 60 Tage dauern. Die Mitgliedstaaten können in ihrem Zuständigkeitsbereich eine kürzere Frist als 60 Tage festlegen, wenn dies der bisherigen Praxis entspricht.

# Genehmigungsverfahren in D

## § 42 Abs. 2 AMG i.V.m. § 9 GCP-V

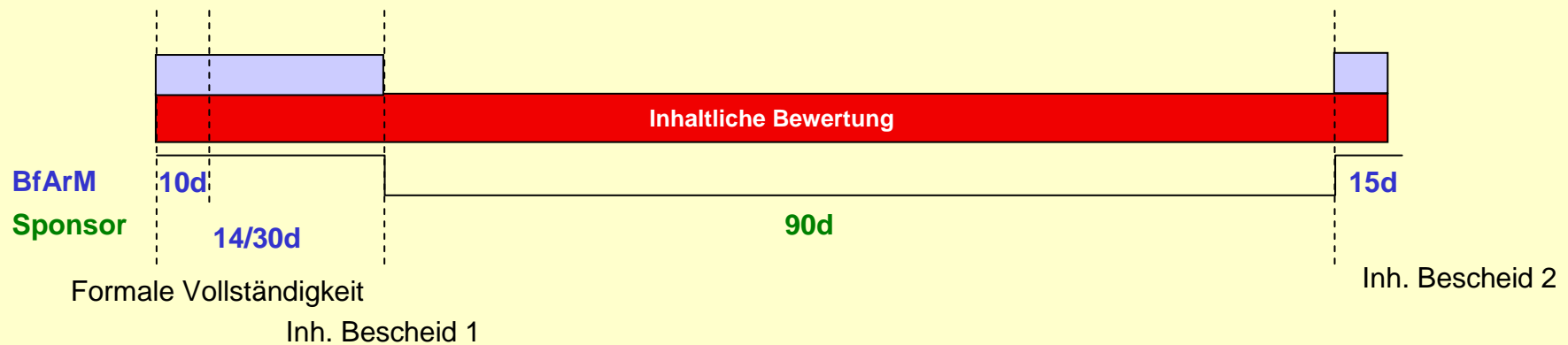
- Formale Vollständigkeitsprüfung innerhalb von 10 Tagen mit schriftlicher Bestätigung derselben oder Nachforderung fehlender Unterlagen zur Erreichung eines ordnungsgemäßen Antrages
- Innerhalb von 30 Tagen nach Eingang des ordnungsgemäßen Antrags müssen begründete Einwände erhoben werden, sonst erfolgt implizite Genehmigung
  - Ausnahmen Teil A des Anhangs EWG Nr. 2309/93: Arzneimittel, die mit einem der folgenden biotechnologischen Verfahren hergestellt werden: Rekombinante DNS, kontrollierte Expression von Genen, die für biol. Aktive Proteine kodieren, Verfahren auf der Basis von Hybridomen und monoklonalen Antikörpern
- Bei mit Gründen versehenen Einwänden durch die BOB hat Sponsor maximal 90 Tage Zeit Änderungen vorzunehmen, nach erneuter Einreichung abschließend 15 Tage Zeit für finale Beurteilung

# Verfahrensfristen

## Vorliegen von formalen Mängeln



## Keine formalen Mängel



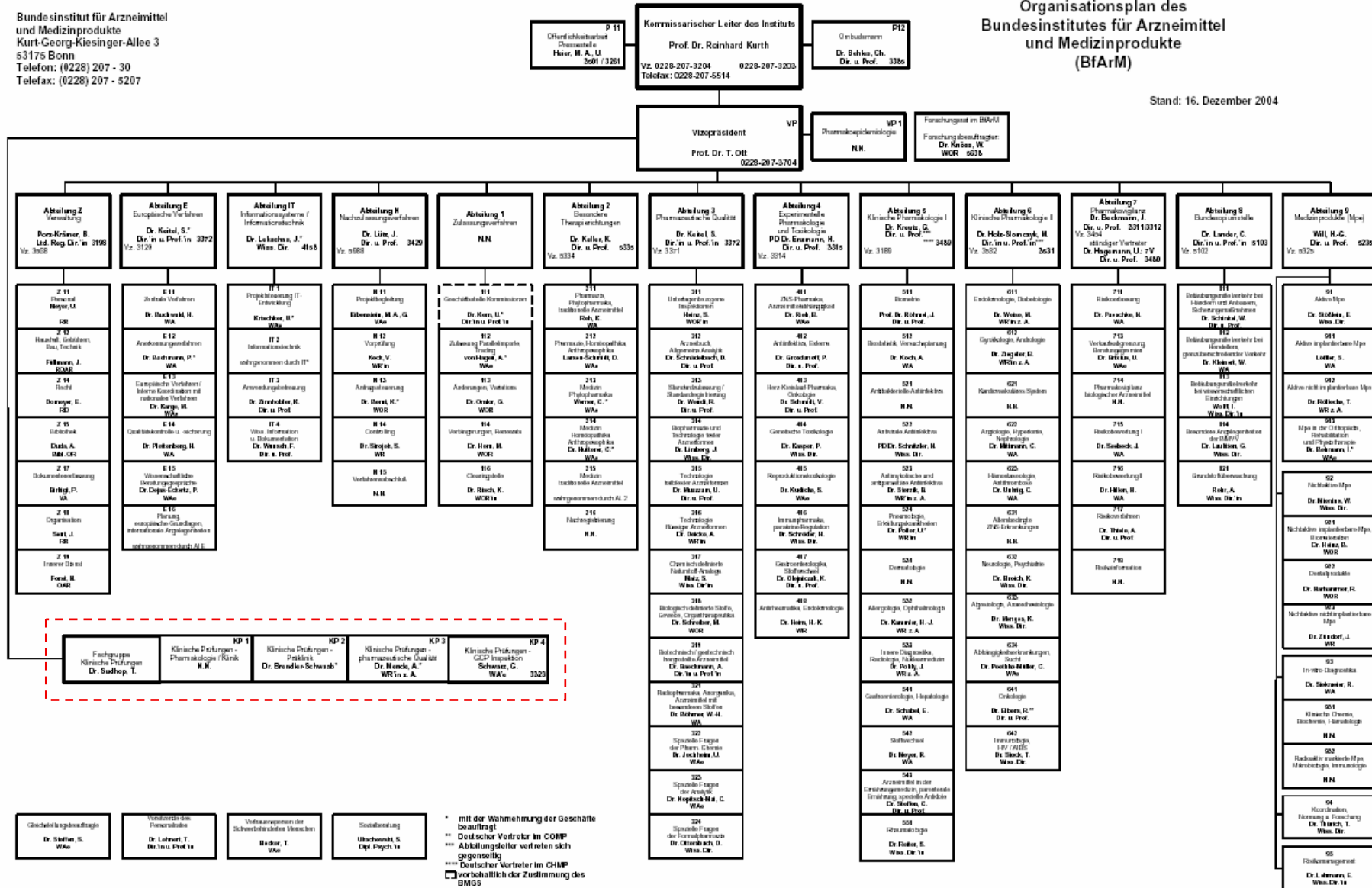
# Genehmigungsverfahren Klinischer Prüfung am BfArM



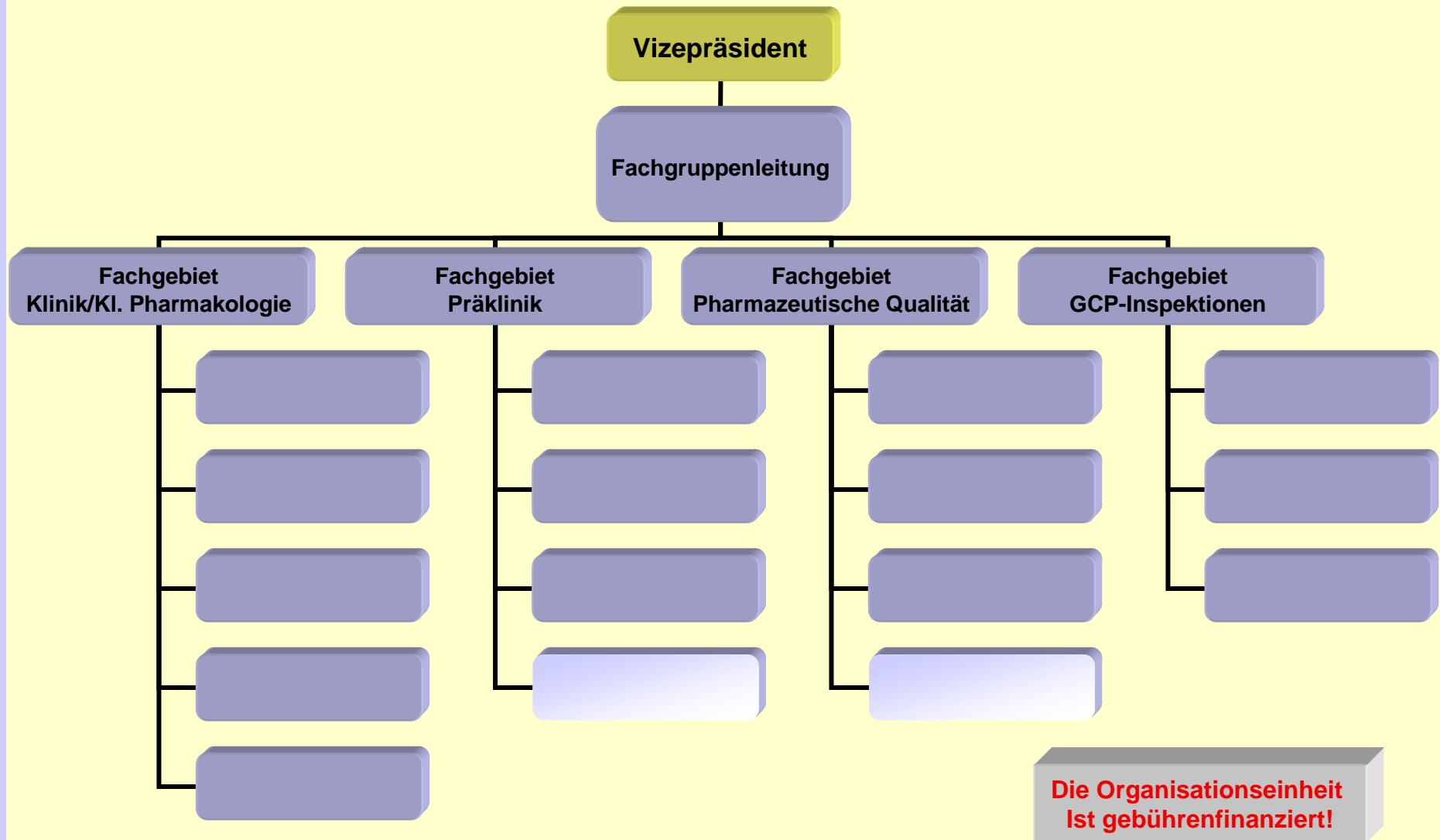
Bundesinstitut für Arzneimittel  
und Medizinprodukte  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
53175 Bonn  
Telefon: (0228) 207 - 30  
Telefax: (0228) 207 - 5207

**Organisationsplan des  
Bundesinstitutes für Arzneimittel  
und Medizinprodukte  
(BfArM)**

Stand: 16. Dezember 2004

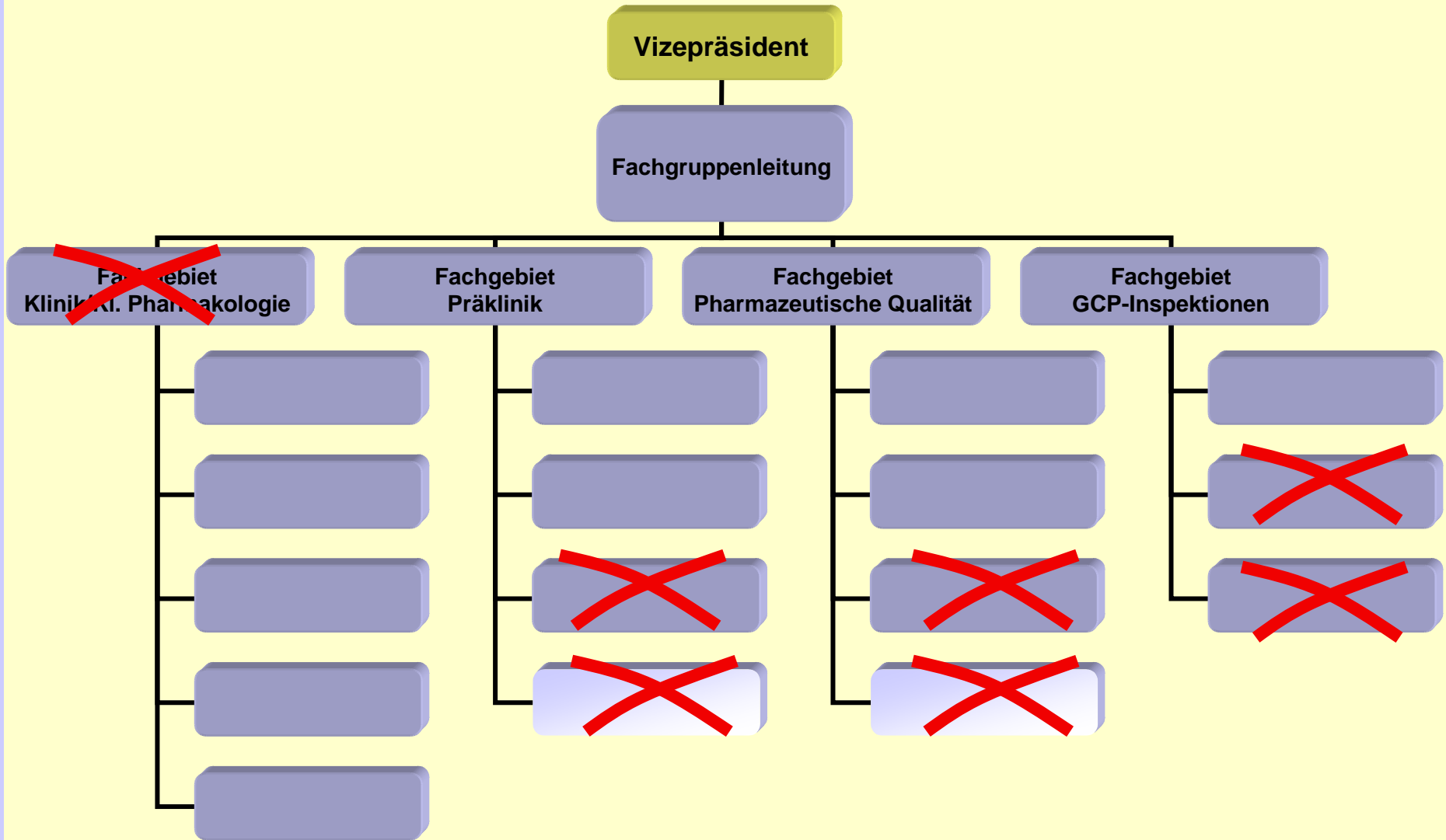


**Organisationseinheit  
„Klinische Prüfungen/GCP“**



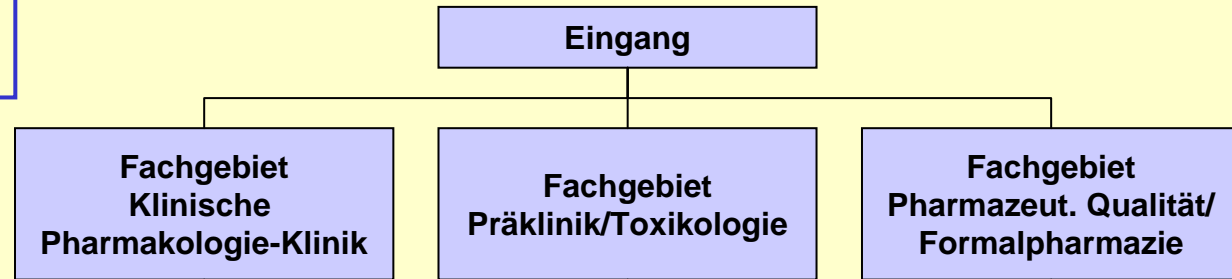
Wiss. Mitarbeiter: Ärzte, Toxikologen, Pharmazeuten, Chemiker

**Organisationseinheit  
„Klinische Prüfungen/GCP“**

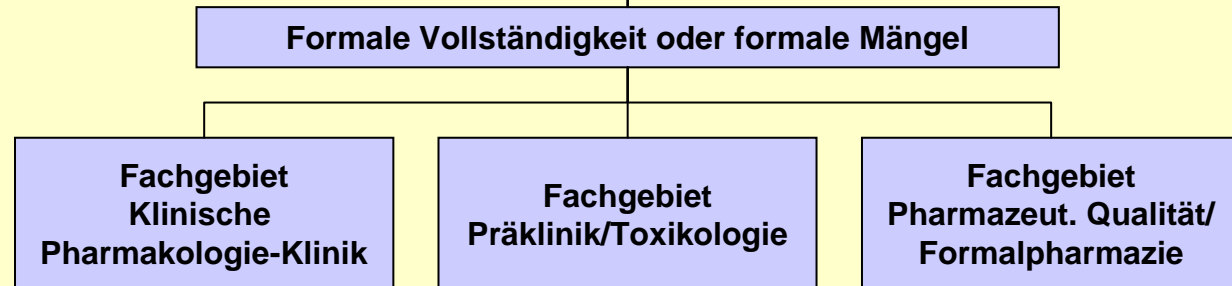


# Projekt- Prüfung

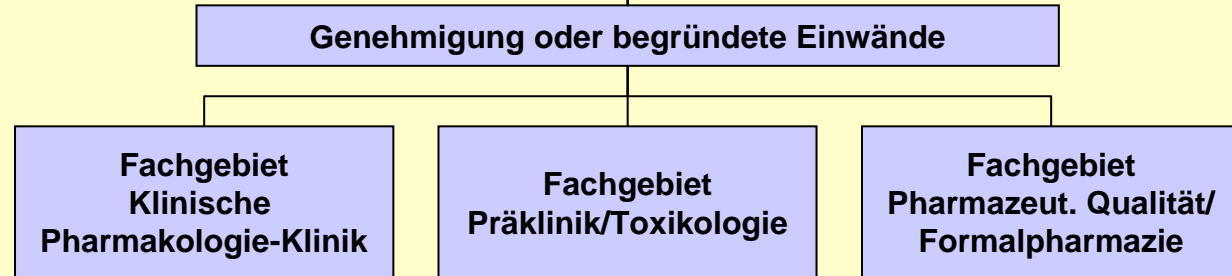
**Formale Prüfung**



**Inh. Prüfung 1**



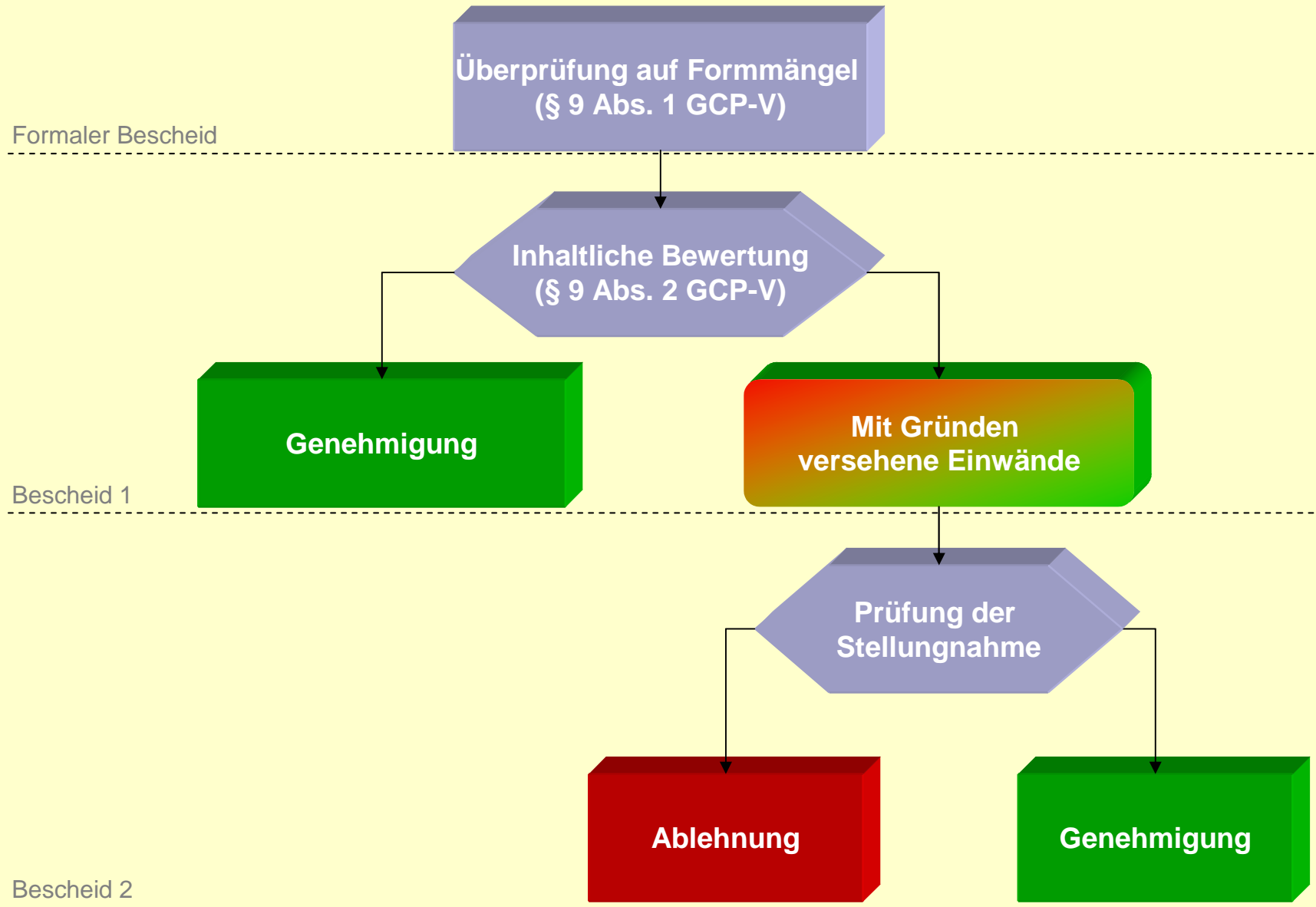
**Inh. Prüfung 2**



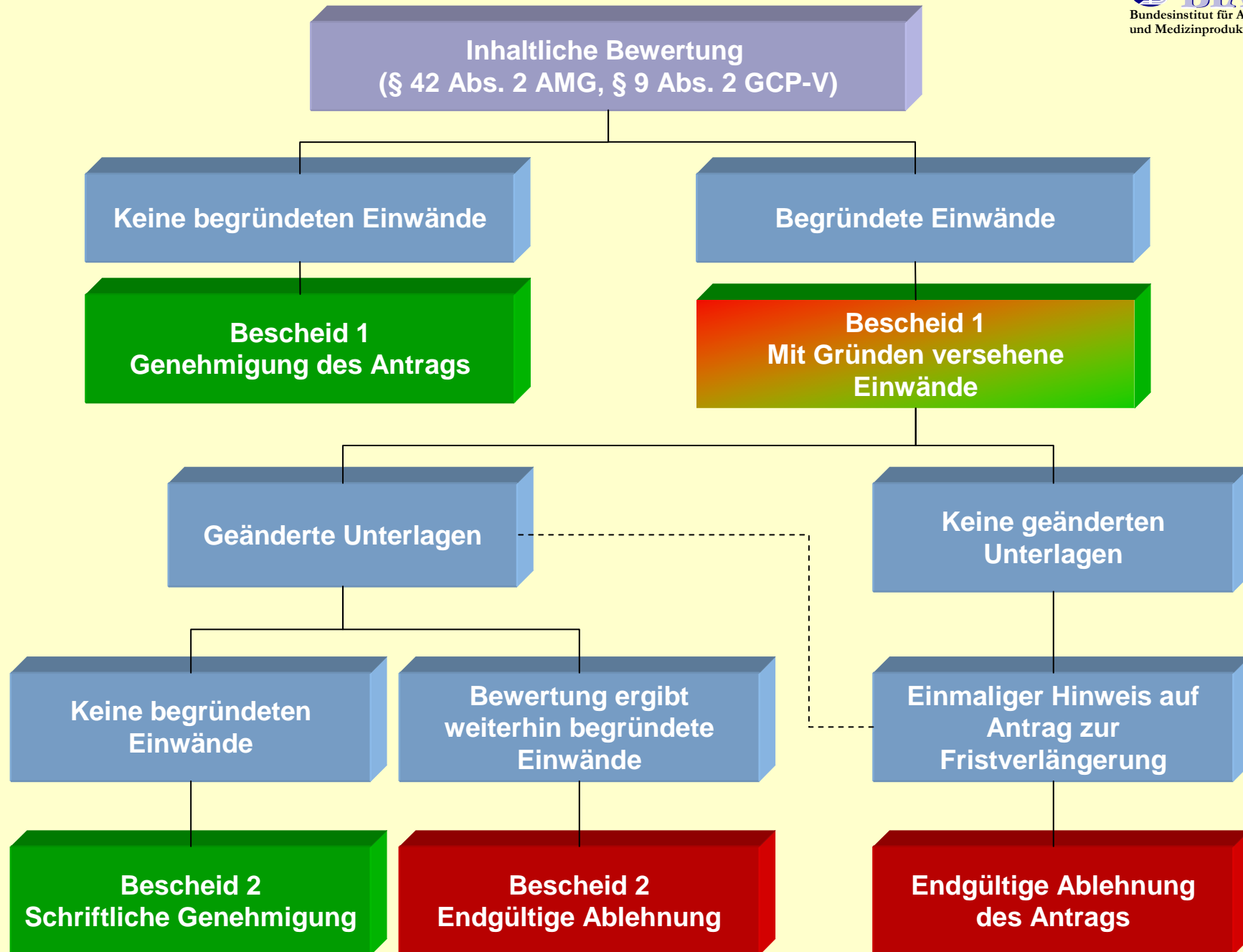
**Finaler Bescheid**

**EudraCT-Entry**

# Ablauf des Genehmigungsverfahrens







# Methodik der inhaltlichen Prüfung

- Aufbau von SOPs zur standardisierten Prüfung
  - Getrennte Bearbeitung in drei Fachgebieten
- Beachtung der Vorgaben aus AMG und GCP-V
- Orientierung an ICH-Guidance- bzw. NfG-Dokumenten
  - <http://pharmacos.eudra.org/F2/home.html>
  - <http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm>

# Versagensgründe gem. § 42 AMG bei EK und BOB

## EK

Die **zustimmende Bewertung** darf nur versagt werden, wenn

1. die vorgelegten Unterlagen auch nach Ablauf einer dem Sponsor gesetzten angemessenen Frist zur Ergänzung unvollständig sind,
2. die vorgelegten Unterlagen **einschließlich des Prüfplans, der Prüferinformation und der Modalitäten für die Auswahl der Prüfungsteilnehmer** nicht dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen, insbesondere die klinische Prüfung ungeeignet ist, den Nachweis der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit eines Arzneimittels einschließlich einer unterschiedlichen Wirkungsweise bei Frauen und Männern zu erbringen, oder
3. die in § 40 Abs. 1 Satz 3 **Nr. 2 bis 9, Abs. 4 und § 41** geregelten Anforderungen nicht erfüllt sind.

## BOB

Die **Genehmigung** darf nur versagt werden, wenn

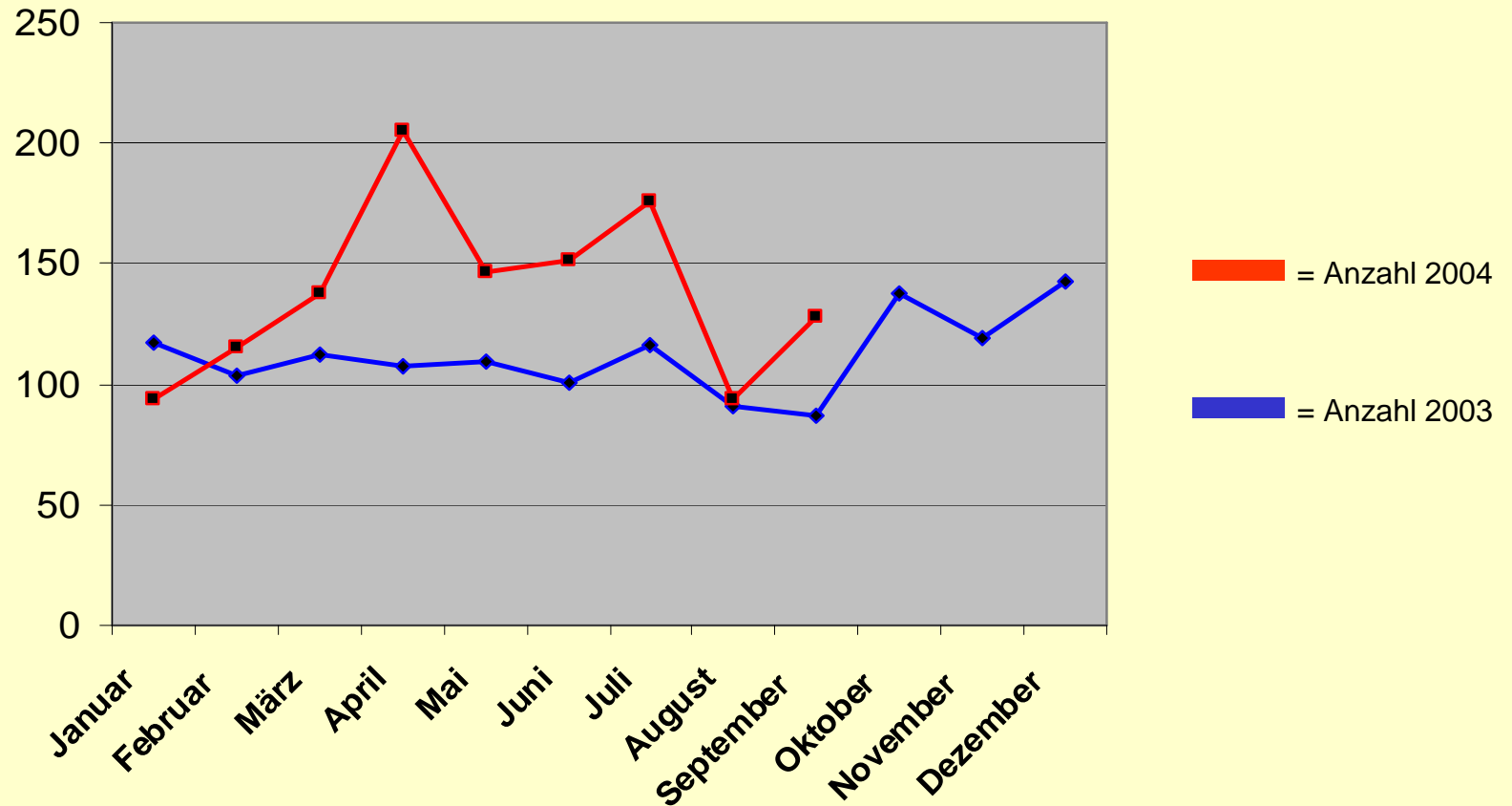
1. die vorgelegten Unterlagen auch nach Ablauf einer dem Sponsor gesetzten angemessenen Frist zur Ergänzung unvollständig sind,
2. die vorgelegten Unterlagen, **insbesondere die Angaben zum Arzneimittel und der Prüfplan einschließlich der Prüferinformation** nicht dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen, insbesondere die klinische Prüfung ungeeignet ist, den Nachweis der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit eines Arzneimittels einschließlich einer unterschiedlichen Wirkungsweise bei Frauen und Männern zu erbringen, oder
3. die in § 40 Abs. 1 Satz 3 **Nr. 1, 2 und 6, bei xenogenen Zelltherapeutika auch die in Nummer 8** geregelten Anforderungen insbesondere im Hinblick auf eine Versicherung von Drittrisiken nicht erfüllt sind.

# Versagensgründe der BOB

## § 42 Abs. 2 AMG

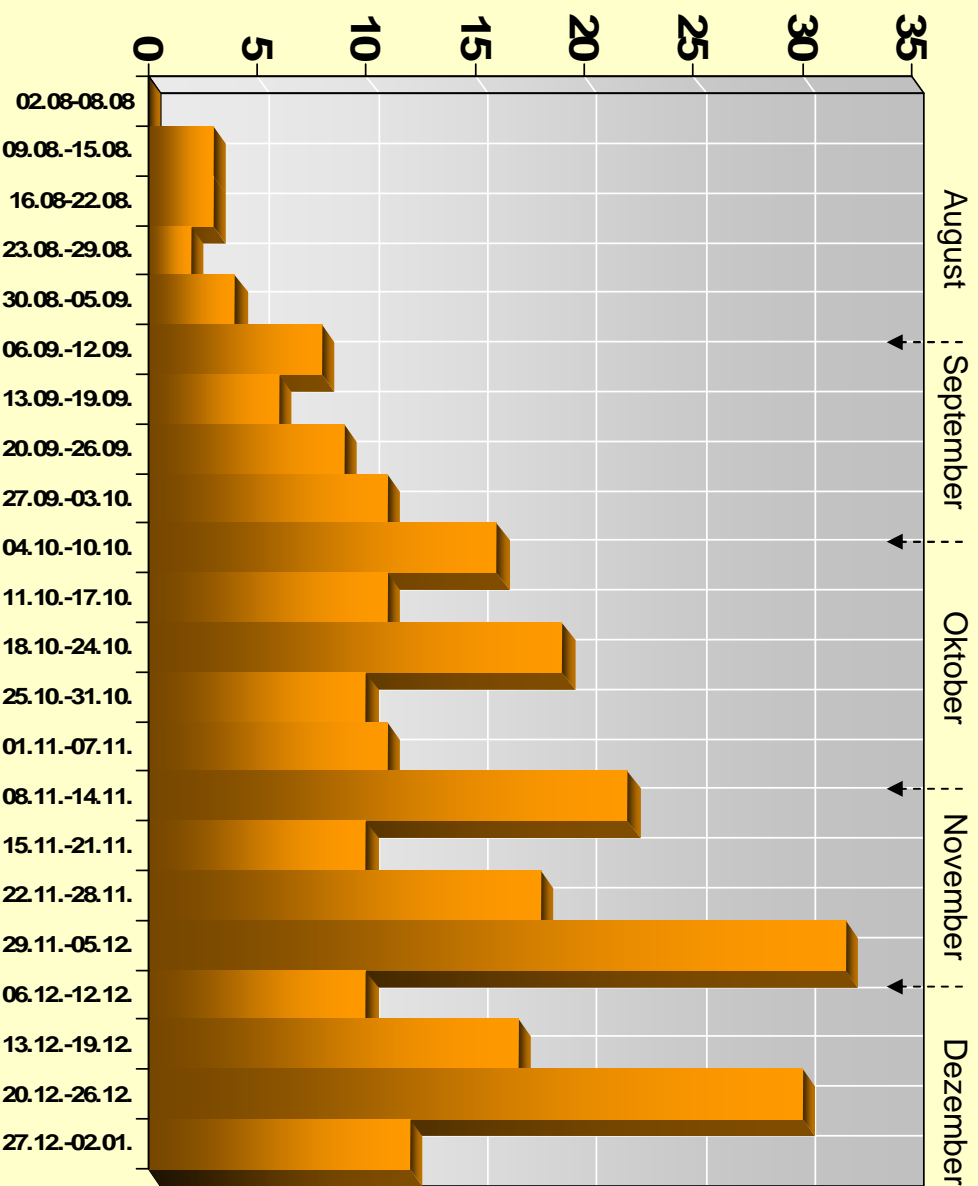
- Nichterfüllung der Bedingungen nach §40 Abs. 1 Satz 3
  - Nr. 1 Vorhandensein eines Sponsors/Sponsorvertreters mit Sitz in der EU
  - Nr. 2 vorhersehbare Risiken und Nachteile müssen gegenüber dem Nutzen für die betroffenen Personen und der voraussichtlichen Bedeutung für die Heilkunde ärztlich vertretbar sein
  - Nr. 6 vorherige Durchführung einer dem jeweiligen Stand der wiss. Erkenntnisse entsprechende pharm./tox. Prüfung des AMs

## Anzahl der nach § 40 Abs. 1 Nr. 6 dem BfArM im Jahr 2003 und 2004 vorgelegten Prüfpläne (Altes Vorlageverfahren)

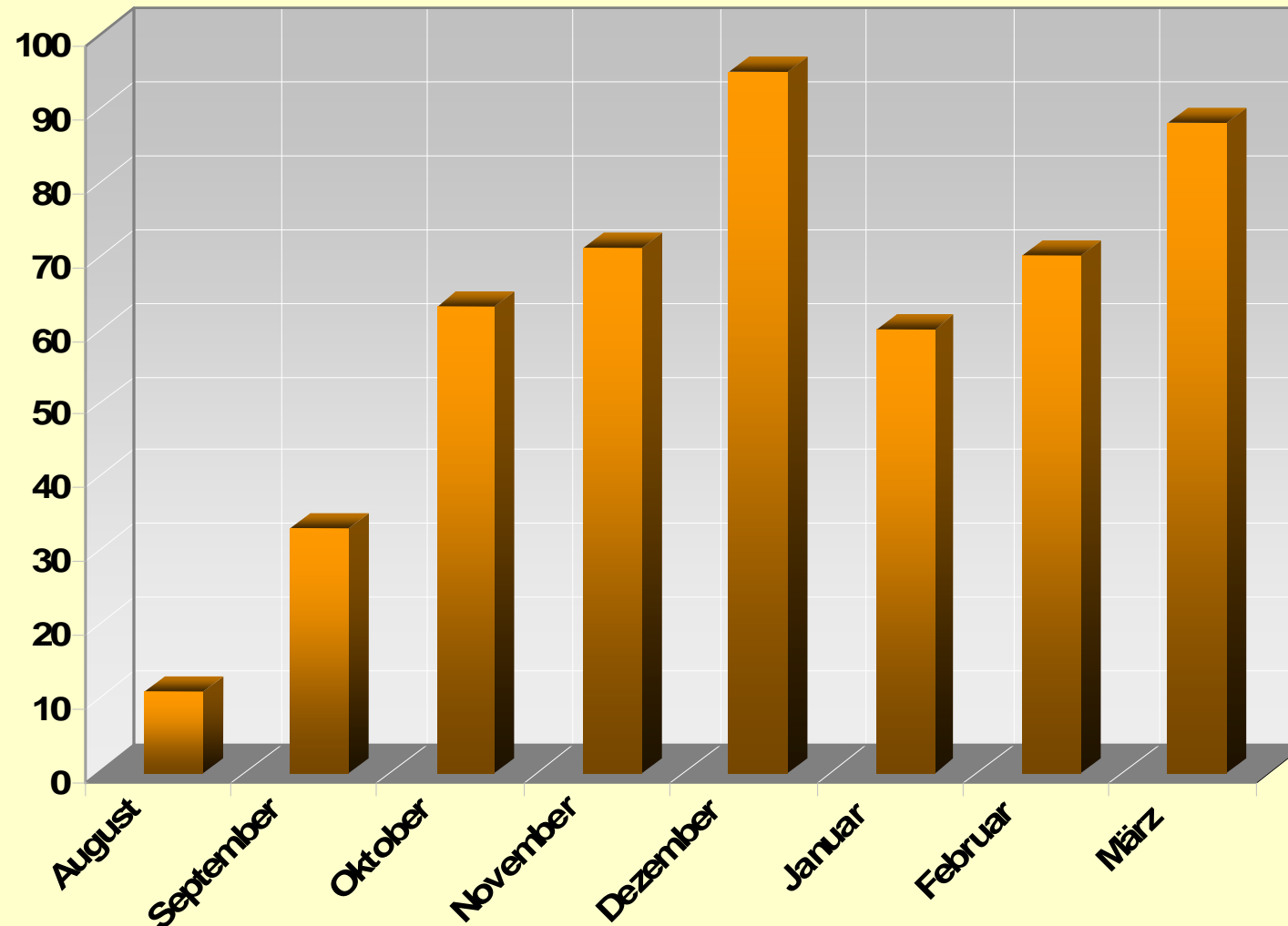


	Jan.	Feb.	März	April	Mai	Juni	Juli	Aug.	Sept.	Okt.	Nov.	Dez.	Summe	
<b>2003</b>	117	104	112	107	109	101	116	91	87	138	119	143	1344	
<b>2004</b>	94	115	138	205	146	151	176	94	128				1247	
<b>2003</b>	Zwischensumme: Januar – September:							944						
<b>2004</b>	Zwischensumme: Januar – September:							1247						

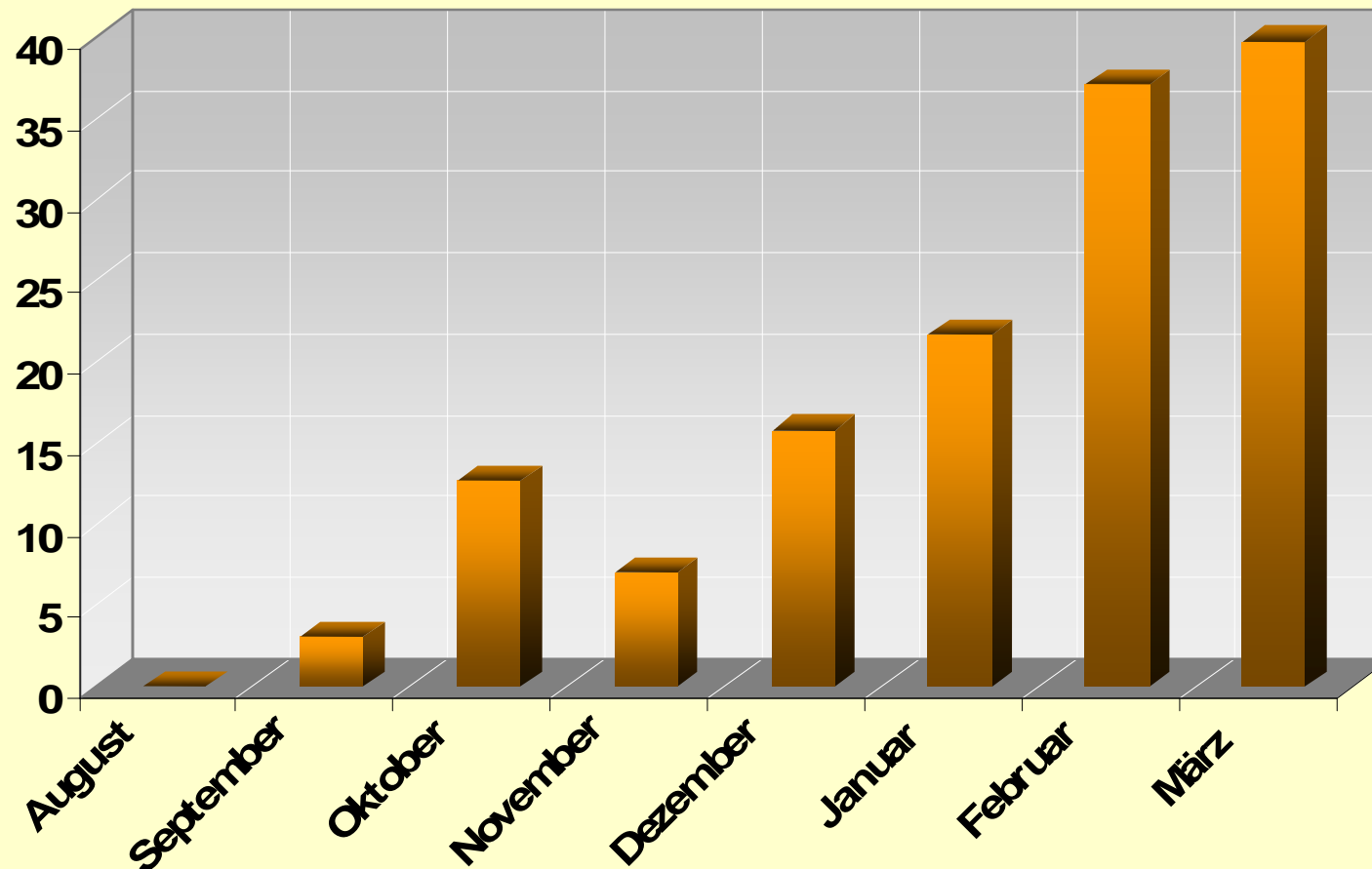
# Entwicklung des wöchentlichen Antragsaufkommens in 2004



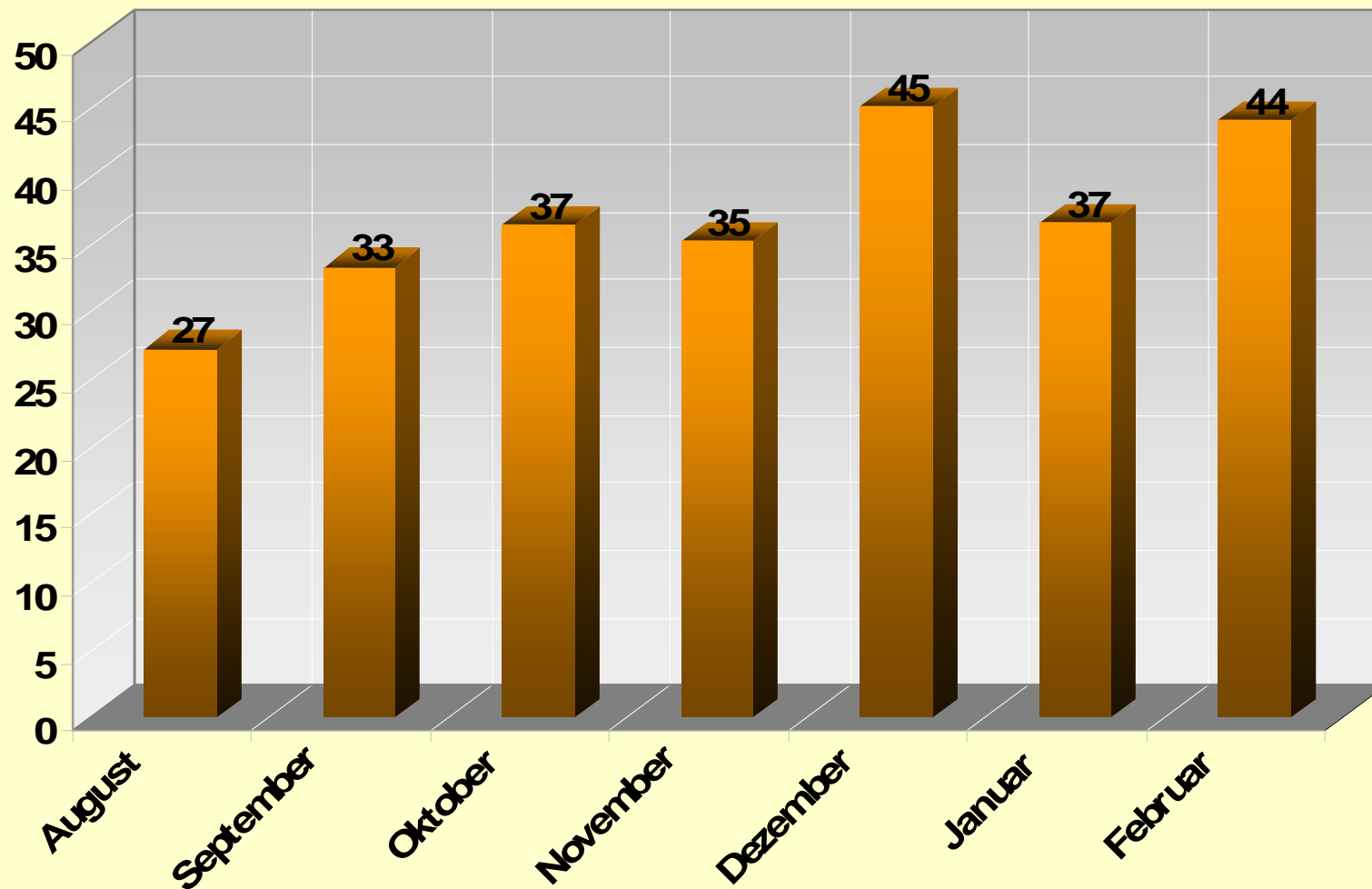
# Monatliches Antragsvolumen



## Anträge ohne formale Mängel (%)



## Anträge ohne inhaltliche Mängel (%)



# Status 2005

- Mehr als 650 Anträge auf klinische Prüfungen seit August 2004
- Zur Zeit ca. 20-30 Anträge pro Woche nach §42 AMG
  - Aber in Q1 mehr als 100 Anträge gemäß AMG i.d.F. vor dem 6.8.04
  - Bis zu 10 Amendments pro Tag gemäß AMG i.d.F. vor dem 6.8.04
- Weiterhin unvollständige Personalbesetzung, aber Freigabe der unbesetzten Stellen, laufende Bewerbungsverfahren
- Termintreue: 100% explizite Stellungnahmen innerhalb der 30-Tagefrist
- Genehmigungsquote: 99%
  - 4 Versagungen
    - 1 aus formalen, 3 aus inhaltlichen Gründen

## § 138 Abs. 3 AMG

- (3) Für klinische Prüfungen von Arzneimitteln bei Menschen, für die vor dem 6. August 2004 die nach § 40 Abs. 1 Satz 2 in der bis zum 6. August 2004 geltenden Fassung erforderlichen Unterlagen der für den Leiter der klinischen Prüfung zuständigen Ethik-Kommission vorgelegt worden sind, finden die §§ 40 bis 42, 96 Nr. 10 und § 97 Abs. 2 Nr. 9 in der bis zum 6. August 2004 geltenden Fassung Anwendung.

## § 40 Abs. 1 Satz 2 AMG i.d.F. bis zum 06.08.2004

Die klinische Prüfung eines Arzneimittels darf bei Menschen vorbehaltlich des Satzes 3 nur begonnen werden, wenn diese zuvor von einer nach Landesrecht gebildeten unabhängigen Ethik-Kommission zustimmend bewertet worden ist; Voraussetzung einer zustimmenden Bewertung ist die Beachtung der Vorschriften in Satz 1 Nr. 1 bis 5, Nr. 6, **soweit sie die Unterlagen über die pharmakologisch-toxikologische Prüfung und den Prüfplan betrifft**, sowie Nummer 7 und 8.

## § 96 AMG Strafvorschriften

„Mit Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr oder mit Geldstrafe wird bestraft, wer ...

11. entgegen § 40 Abs. 1 Satz 2\* die klinische Prüfung eines Arzneimittels beginnt,“

\*“Die klinische Prüfung eines Arzneimittels bei Menschen darf vom Sponsor nur begonnen werden, wenn die **zuständige Ethik-Kommission** diese nach Maßgabe des § 42 Abs. 1 **zustimmend bewertet und die zuständige Bundesoberbehörde** diese nach Maßgabe des § 42 Abs. 2 **genehmigt** hat.“

# Problemfelder

- Abgrenzung Klinische Prüfung
- Nachträgliche Änderungen
- Kommunikation zw. EKs und BOB

# Definition „Klinische Prüfung“

(§ 4 Abs. 23 Satz 1 AMG)

- „... am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist
  - klinische oder pharmakologische Wirkungen von Arzneimitteln
    - zu erforschen oder nachzuweisen oder
    - Nebenwirkungen festzustellen oder
    - die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung zu untersuchen
  - mit dem Ziel, sich von der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit der Arzneimittel zu überzeugen.“
- Ausgenommen sind nichtinterventionelle Prüfungen

## Die BOB nimmt keine Vorprüfung von Anträgen vor!

- Kein Mandat zur individuellen Rechtsberatung (keine Juristen in der Fachgruppe)
- Entscheidung, ob Genehmigung bei BOB zu beantragen ist, muss Sponsor treffen
  - gfs. nach berufsrechtlicher Beratung durch Ethik-Kommission oder sonstige Rechtsberatung
- Überwachung klinischer Prüfungen unterliegt den Landesbehörden
- Möglichkeit der gebührenpflichtigen Beratung durch BOB („Scientific advice“, „nicht einfache schriftliche Auskunft“)
  - Amtshilfe - sofern Kapazität vorhanden - möglich

„Die Versicherung verlangt eine Bestätigung des BfArMs, dass es sich bei meiner Studie um eine klinische Prüfung nach AMG handelt...“

**Die BOB erstellt keine Bestätigungen für Versicherungen!**

# Nachträgliche Änderungen (§10 GCP-V)

(1) Änderungen einer von der zuständigen Bundesoberbehörde genehmigten oder von der zuständigen Ethik-Kommission zustimmend bewerteten klinischen Prüfung, **die geeignet sind,**

1. sich auf die **Sicherheit** der betroffenen Personen **auszuwirken,**
2. die **Auslegung der wissenschaftlichen Dokumente**, auf die die Prüfung gestützt wird, oder die wissenschaftliche Aussagekraft der Studienergebnisse zu **beeinflussen,**
3. die **Art der Leitung oder Durchführung der Studie wesentlich zu verändern,**
4. die **Qualität oder Unbedenklichkeit der Prüfpräparate** zu beeinträchtigen oder
5. bei klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln, die aus **gentechnisch veränderten Organismen** bestehen oder diese enthalten, die **Risikobewertung** für die Gesundheit nicht betroffener Personen und die Umwelt zu verändern ...

**Keine nachträglichen Änderungen im Sinne des §10 GCP-V im  
Verlauf des Genehmigungsverfahrens**

## Nachträgliche Änderungen gem. § 10 Abs. 1 GCP-V

- EK verlangt Änderung am Prüfplan
  - i.A. subst. Amendment bei BOB nach deren Genehmigung notwendig
- EK verlangt Änderung an Patienteninformation/Einverständniserklärung
  - BOB benötigt keine Informationen
- BOB verlangt Änderungen am Prüfplan
  - i.A. subst. Amendment bei EK nach deren zustimmender Bewertung notwendig

## § 42 Abs. 2a AMG

- (2a) Die für die Genehmigung einer klinischen Prüfung nach Absatz 2 **zuständige Bundesoberbehörde** unterrichtet die nach Absatz 1 **zuständige Ethik-Kommission**, sofern ihr Informationen zu anderen klinischen Prüfungen vorliegen, die für die Bewertung der von der Ethik-Kommission begutachteten Prüfung von Bedeutung sind;  
**dies gilt insbesondere für Informationen über abgebrochene oder sonst vorzeitig beendete Prüfungen.**
- Dabei unterbleibt die Übermittlung personenbezogener Daten, ferner sind Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse dabei zu wahren.