

Implikationen der 15. AMG-Novelle für die Klinische Prüfung von Arzneimitteln

PD Dr. med. Thomas Sudhop

15. AMG-Novelle?

Gesetz zur Änderung
arzneimittelrechtlicher und
anderer Vorschriften

vom 22.7.2009

Artikelgesetz

- Art. 1: Änderungen des AMG (15. AMG Novelle)
- Art. 2: Bundesbesoldungsgesetz
- Art. 3: Änderung Transplantationsgesetz
- Art. 4: Änderung PEI-Errichtungsgesetz
 - Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
- Art. 5: Änderung des BtMG
- Art. 6: VO über homöopathische Arzneimittel
- Art. 7: Änderung Arzneimittelpreisverordnung
- Art. 8: Änderung Arzneimittelfarbstoffverordnung
- ...

Neuregelungen im Bereich Klinischer Prüfungen

Themen

- Definitionen
- Herstellung klinischer Prüfpräparate
- Mündliche Teilnehmer-Einwilligung
- Qualifikation für LKP, Prüfer, Hauptprüfer
- § 42 Versagung der Genehmigung durch die BOB
- § 42a Zustimmende Bewertung der Ethikkommission
- Meldepflichten
 - § 63b
 - § 67(1) und §67(6)

Definitionen

Arzneimittelbegriff

- (1) Arzneimittel sind Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen,
1. die zur Anwendung im oder am menschlichen oder tierischen Körper bestimmt sind und als Mittel mit Eigenschaften zur Heilung oder Linderung oder zur Verhütung menschlicher oder tierischer Krankheiten oder krankhafter Beschwerden **bestimmt sind** oder
 2. die im oder am menschlichen oder tierischen Körper angewendet oder einem Menschen oder einem Tier verabreicht werden können, um entweder
 - a) die physiologischen Funktionen durch eine **pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung** wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu beeinflussen oder
 - b) eine medizinische Diagnose zu erstellen.

Xenogene Zelltherapeutika

- Ersatz des Begriffs „xenogene Zelltherapeutika“ durch „xenogene Arzneimittel“

§ 4 (21): „Xenogene Arzneimittel sind zur Anwendung im oder am Menschen bestimmte Arzneimittel, die lebende tierische Gewebe oder Zellen sind oder enthalten.“

Rekonstitution

§ 4 Abs. 31

„**Rekonstitution** eines Fertigarzneimittels zur Anwendung beim Menschen ist die **Überführung in seine anwendungsfähige Form unmittelbar vor seiner Anwendung** gemäß den Angaben der Packungsbeilage oder im Rahmen der klinischen Prüfung nach Maßgabe des Prüfplans.“

Nicht-interventionelle Prüfung

§ 4 Abs. 23 Satz 3

„Nichtinterventionelle Prüfung ist eine Untersuchung, in deren Rahmen Erkenntnisse aus der Behandlung von Personen mit Arzneimitteln anhand epidemiologischer Methoden analysiert werden; dabei folgt die Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung nicht einem vorab festgelegten Prüfplan, sondern ausschließlich der ärztlichen Praxis;

soweit es sich um ein zulassungspflichtiges oder nach § 21a Absatz 1* genehmigungspflichtiges Arzneimittel handelt, erfolgt dies ferner gemäß den in der Zulassung oder der Genehmigung festgelegten Angaben für seine Anwendung.“

*Gewebezubereitungen

Herstellung und Rekonstitution

§ 13(1) AMG n.F. - Herstellungserlaubnis

(1) Wer

1. Arzneimittel im Sinne des § 2 Abs. 1 oder Abs. 2 Nr. 1,
2. Testsera oder Testantigene,
3. Wirkstoffe, die menschlicher, tierischer oder mikrobieller Herkunft sind oder die auf gentechnischem Wege hergestellt werden, oder
4. andere zur Arzneimittelherstellung bestimmte Stoffe menschlicher Herkunft gewerbs- oder berufsmäßig herstellt, bedarf einer Erlaubnis der zuständigen Behörde.

Das Gleiche gilt für juristische Personen, nicht rechtsfähige Vereine und Gesellschaften bürgerlichen Rechts, die Arzneimittel zum Zwecke der Abgabe an ihre Mitglieder herstellen.

Satz 1 findet auf eine Prüfung, auf deren Grundlage die Freigabe des Arzneimittels für das Inverkehrbringen erklärt wird, entsprechende Anwendung. §14 Abs. 4 bleibt unberührt.

§ 13(1a) AMG n.F. - Herstellungserlaubnis

(1a) Absatz 1 findet keine Anwendung auf

1. Gewebe im Sinne von § 1a Nr. 4 des Transplantationsgesetzes für die es einer Erlaubnis nach § 20b oder § 20c bedarf,
2. die Gewinnung und die Laboruntersuchung von autologem Blut zur Herstellung von biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukten für die es einer Erlaubnis nach § 20b bedarf,
3. Gewebezubereitungen, für die es einer Erlaubnis nach § 20c bedarf,
4. die Rekonstitution, **soweit es sich nicht um Arzneimittel handelt, die zur klinischen Prüfung bestimmt sind.**

§ 13(2) AMG n.F. - Herstellungserlaubnis

(2) Einer Erlaubnis nach Absatz 1 bedarf nicht

1. der Inhaber einer Apotheke für die Herstellung von Arzneimitteln im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebs, **oder für die Rekonstitution oder das Abpacken einschließlich der Kennzeichnung von Arzneimitteln, die zur klinischen Prüfung bestimmt, sind sofern dies dem Prüfplan entspricht,**
2. der Träger eines Krankenhauses, soweit er nach dem Gesetz über das Apothekenwesen Arzneimittel abgeben darf, **oder für die Rekonstitution oder das Abpacken einschließlich der Kennzeichnung von Arzneimitteln, die zur klinischen Prüfung bestimmt, sind sofern dies dem Prüfplan entspricht,**

Rekonstitution

- Rekonstitution ist eine Herstellung und damit prinzipiell Erlaubnispflichtig
 - Bedarf, soweit es sich **nicht** um Prüfpräparate in einer klinischen Prüfung handelt, **nicht** der Erlaubnis (§ 13 Abs. 1a AMG)
 - Bedarf **nicht** einer Erlaubnis für Prüfpräparate in einer klinischen Prüfung für
 - Inhaber einer Apotheke,
 - Träger eines Krankenhauses der Arzneimittel abgeben darf, } **sofern dies dem Prüfplan entspricht (§ 13 Abs. 2)**
- Rekonstitution ist prinzipiell anzeigepflichtig, da eine Herstellung
 - Nach § 67 (1) **nicht** anzeigepflichtig, wenn **nicht** Prüfpräparate einer klinischen Prüfung betroffen sind
 - Für Prüfpräparate besteht eine Verpflichtung zur Anzeige an die Behörde, wenn eine Rekonstitution vorgenommen wird
- Rekonstitution ist gem. § 64 (1) S. 5 von der Überwachung freigestellt
 - Ausnahme von der Freistellung: Rekonstitution in klinischen Prüfungen

§ 4a AMG

Diese Gesetz findet keine Anwendung auf
[...]



- ~~3. Arzneimittel, die ein Arzt, Tierarzt oder eine andere Person, die zur Ausübung der Heilkunde befugt ist, bei Mensch oder Tier anwendet, sowie die Arzneimittel ausschließlich zu diesem Zweck und unter der unmittelbaren Verantwortung des anwendenden Arztes, Tierarztes oder der anwendenden Person, die zur Ausübung der Heilkunde befugt ist, hergestellt worden sind.~~

Klinische Prüfung

§ 40(1) S. 3 Nr. 5 AMG – Klinische Prüfung

a.F.

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

...

5. sie in einer geeigneten Einrichtung von einem angemessen qualifizierten Prüfer verantwortlich durchgeführt wird und die Leitung von einem Prüfer, Hauptprüfer oder Leiter der klinischen Prüfung wahrgenommen wird, der eine mindestens zweijährige Erfahrung in der klinischen Prüfung von Arzneimitteln nachweisen kann,

n.F.

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

...

5. sie in einer geeigneten Einrichtung von einem angemessen qualifizierten Prüfer verantwortlich durchgeführt wird und **die Prüfung von einem Prüfer mit mindestens zweijähriger Erfahrung in der klinischen Prüfung von Arzneimitteln geleitet wird,**

§ 40(1) S. 4 AMG n.F. – Klinische Prüfung

- Wird an Abs. 1 als Satz 4 angefügt:
„Kann die betroffene Person nicht schreiben, so kann in Ausnahmefällen statt der in Satz 3 Nr. 3 Buchstabe b und c geforderten schriftliche Einwilligung eine mündliche Einwilligung in Anwesenheit von mindestens einem Zeugen, **der auch bei der Information der betroffenen Person einbezogen war**, erteilt werden. Der Zeuge darf keine bei der **Prüfstelle** beschäftigte Person und kein Mitglied der Prüfgruppe sein.“

§ 42 AMG

- Ersatz „xenogene Zelltherapeutika“ durch „xenogene Arzneimittel“
- Ersatz „Gentransfer-Arzneimittel“ durch „Gentherapeutika“

§ 42(2) Nr. 2 S. 3 AMG – Versagung durch BOB

Die Genehmigung {durch die zuständige BOB} darf nur versagt werden, wenn

...

4. der zuständigen Bundesoberbehörde Erkenntnisse vorliegen, dass die Prüfeinrichtung für die Durchführung der klinischen Prüfung nicht geeignet ist oder dass die in den vorgelegten Unterlagen nach Nummer 2 beschriebenen Voraussetzungen nicht eingehalten werden können.

§ 42(2) Nr. 2 S. 7 AMG – Explizite Genehmigung durch BOB

Abweichend von Satz 4 darf die klinische Prüfung von Arzneimitteln,

1. die unter die Nummer 1 oder 1a* des Anhangs der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 fallen,

2. die Arzneimittel für neuartige Therapien, xenogene Arzneimittel sind,

3. die genetisch veränderte Organismen enthalten oder

4. deren Wirkstoff ein biologisches Produkt menschlichen oder tierischen Ursprungs ist oder biologische Bestandteile menschlichen oder tierischen Ursprungs enthält oder zu seiner Herstellung derartige Bestandteile erfordert,

nur begonnen werden, wenn die zuständige Bundesoberbehörde dem Sponsor eine schriftliche Genehmigung erteilt hat.

*Arzneimittel für neuartige Therapien
gemäß Artikel 2 der Verordnung (EG)
Nr. 1394/2007

§ 42(3) S. 2 AMG – Ermächtigung zur Rechtsverordnung

In der Rechtsverordnung können insbesondere Regelungen getroffen werden über:

4. die Anforderungen **an die Prüfeinrichtung und an** das Führen und Aufbewahren von Nachweisen,

§ 42a Titel und Geltungsbereich

a.F.

§ 42a Rücknahme,
Widerruf und Ruhen
der Genehmigung

n.F.

§ 42a Rücknahme,
Widerruf und Ruhen
der Genehmigung
**oder der
zustimmenden
Bewertung**

§ 42a (1) AMG – Rücknahme Genehmigung

a.F.

(1) Die Genehmigung ist zurückzunehmen, wenn bekannt wird, dass ein Versagungsgrund nach § 42 Abs. 2 Satz 3 Nr. 1, Nr. 2 oder Nr. 3 bei der Erteilung vorgelegen hat; sie ist zu widerrufen, wenn nachträglich Tatsachen eintreten, die die Versagung nach § 42 Abs. 2 Satz 3 Nr. 2 oder Nr. 3 rechtfertigen würden.

n.F.

(1) Die Genehmigung ist zurückzunehmen, wenn bekannt wird, dass ein Versagungsgrund nach § 42 Abs. 2 Satz 3 Nr. 1, Nr. 2 oder Nr. 3 bei der Erteilung vorgelegen hat; sie ist zu widerrufen, wenn nachträglich Tatsachen eintreten, die die Versagung nach § 42 Abs. 2 Satz 3 Nr. 2, Nr. 3, **oder Nr. 4** rechtfertigen würden.

§ 42a(4a{neu}) – Verfahren bei der zuständigen Ethik-Kommission

Die zustimmende Bewertung durch die zuständige Ethik-Kommission ist zurückzunehmen, wenn die Ethik-Kommission nachträglich davon Kenntnis erlangt, dass ein Versagungsgrund nach § 42 Abs. 1 Satz 7 vorgelegen hat; sie ist zu widerrufen, wenn die Ethik-Kommission davon Kenntnis erlangt, dass nachträglich

1. die Anforderungen an die Eignung des Prüfers oder der Prüfstelle nicht mehr gegeben sind,
2. keine ordnungsgemäße Probandenversicherung mehr besteht,
3. die Modalitäten für die Auswahl der Prüfungsteilnehmer nicht mehr dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen, insbesondere die klinische Prüfung ungeeignet ist, den Nachweis der Unbedenklichkeit oder der Wirksamkeit eines Arzneimittels einschließlich einer unterschiedlichen Wirkungsweise bei Frauen und Männern zu erbringen, oder
4. die Voraussetzungen für die Einbeziehung von Personen nach § 40 Abs. 4 oder § 41 nicht mehr gegeben sind.

Die Absätze 3 und 4 gelten entsprechend. Die zuständige Ethik-Kommission unterrichtet unter Angaben von Gründen unverzüglich die zuständige Bundesoberbehörde und die anderen für die Überwachung zuständigen Behörden.

Arzneimittelsicherheit

§ 63b – Dokumentations- und Meldepflichten

- (1) Der Inhaber der Zulassung hat ausführliche Unterlagen über alle Verdachtsfälle von Nebenwirkungen, die in der Gemeinschaft oder einem Drittland auftreten, sowie Angaben über die abgegebenen Mengen, bei Blut- und Gewebezubereitungen, mit Ausnahme der Blutzubereitungen im Sinne von Absatz 2 Satz 3 und der Gewebezubereitungen im Sinne von § 21a, auch über die Anzahl der Rückrufe zu führen.
 - (2) Der Inhaber der Zulassung hat ferner
 1. jeden ihm bekannt gewordenen Verdachtsfall einer schwerwiegenden Nebenwirkung, der im Geltungsbereich dieses Gesetzes aufgetreten ist, zu erfassen und der zuständigen Bundesoberbehörde unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 15 Tagen nach Bekanntwerden,
 2.
 - a) jeden ihm durch einen Angehörigen eines Gesundheitsberufes bekannt gewordenen Verdachtsfall einer schwerwiegenden unerwarteten Nebenwirkung, der nicht in einem Mitgliedstaat der Europäischen Union aufgetreten ist,
 - b) bei Arzneimitteln, die Bestandteile aus Ausgangsmaterial von Mensch oder Tier enthalten, jeden ihm bekannt gewordenen Verdachtsfall einer Infektion, die eine schwerwiegende Nebenwirkung ist und durch eine Kontamination dieser Arzneimittel mit Krankheitserregern verursacht wurde und nicht in einem Mitgliedstaat der Europäischen Union aufgetreten ist, unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 15 Tagen nach Bekanntwerden, der zuständigen Bundesoberbehörde sowie der Europäische Arzneimittel-Agentur, und
 3. häufigen oder im Einzelfall in erheblichem Umfang beobachteten Missbrauch, wenn durch ihn die Gesundheit von Mensch oder Tier unmittelbar gefährdet werden kann, der zuständigen Bundesoberbehörde unverzüglich
- [...]
- (9) Die Dokumentations- und Meldepflichten der Absätze 1 bis 7 finden keine Anwendung auf Arzneimittel, die im Rahmen einer klinischen Prüfung als Prüfpräparate angewendet werden.

Überwachung

§ 64(1) AMG n.F. – Durchführung der Überwachung

- (1) ¹Betriebe und Einrichtungen, in denen Arzneimittel hergestellt, geprüft, gelagert, verpackt oder in den Verkehr gebracht werden oder in denen sonst mit ihnen Handel getrieben wird, unterliegen insoweit der Überwachung durch die zuständige Behörde; das Gleiche gilt für Betriebe und Einrichtungen, die Arzneimittel entwickeln, klinisch prüfen, einer Rückstandsprüfung unterziehen oder Arzneimittel nach § 47a Abs. 1 Satz 1 oder zur Anwendung bei Tieren bestimmte Arzneimittel erwerben oder anwenden.

[...]

³Im Falle des § 14 Abs. 4 Nr. 4 und § 20b Abs. 2 unterliegen die Entnahmeeinrichtungen und die Labore der Überwachung durch die für sie örtlich zuständige Behörde. Satz 1 gilt auch für Personen, die diese Tätigkeiten berufsmäßig ausüben oder Arzneimittel nicht ausschließlich für den Eigenbedarf mit sich führen, für den Sponsor einer klinischen Prüfung oder seinen Vertreter nach § 40 Abs. 1 Satz 3 Nr. 1 sowie für Personen oder Personenvereinigungen, die Arzneimittel für andere sammeln.

[...]

⁵Satz 1 findet keine Anwendung auf die Rekonstitution, soweit es sich nicht um Arzneimittel handelt, die zur klinischen Prüfung bestimmt sind.

§ 64(4) - Durchführung der Überwachung

a.F.

- (4) Die mit der Überwachung beauftragten Personen sind befugt
1. Grundstücke, Geschäftsräume, Betriebsräume, Beförderungsmittel und zur Verhütung dringender Gefahr für die öffentliche Sicherheit und Ordnung auch Wohnräume zu den üblichen Geschäftszeiten zu betreten und zu besichtigen, in denen eine Tätigkeit nach Absatz 1 ausgeübt wird;

...

n.F.

- (4) Die mit der Überwachung beauftragten Personen sind befugt
1. Grundstücke, Geschäftsräume, Betriebsräume, Beförderungsmittel und zur Verhütung dringender Gefahr für die öffentliche Sicherheit und Ordnung auch Wohnräume zu den üblichen Geschäftszeiten **zu betreten, zu besichtigen, sowie in Geschäftsräumen, Betriebsräumen und Beförderungsmitteln zur Dokumentation Bildaufzeichnungen anzufertigen**, in denen eine Tätigkeit nach Absatz 1 ausgeübt wird;

...

Anzeigepflichten

§ 67(1) S.5. – Allgemeine Anzeigepflicht

a.F.

- (1) Betriebe und Einrichtungen, die Arzneimittel entwickeln, herstellen, klinisch prüfen oder einer Rückstandsprüfung unterziehen, prüfen, lagern, verpacken, in den Verkehr bringen oder sonst mit ihnen Handel treiben, haben dies vor der Aufnahme der Tätigkeiten der zuständigen Behörde, bei einer klinischen Prüfung bei Menschen auch der zuständigen Bundesoberbehörde, anzuzeigen.

[...]

⁵Ist nach Satz 1 eine klinische Prüfung bei Menschen anzuzeigen, so sind

auch deren Sponsor, sofern vorhanden dessen Vertreter nach § 40 Abs. 1 Satz 3 Nr. 1 sowie sämtliche Prüfer, soweit erforderlich auch mit Angabe der Stellung als Hauptprüfer oder Leiter der klinischen Prüfung namentlich zu benennen.

Anzeige der einzelnen Prüfer
an die BOB entfällt!

Das BfArM ist ein wissenschaftliches Institut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

n.F.

- (1) Betriebe und Einrichtungen, die Arzneimittel entwickeln, herstellen, klinisch prüfen oder einer Rückstandsprüfung unterziehen, prüfen, lagern, verpacken, in den Verkehr bringen oder sonst mit ihnen Handel treiben, haben dies vor der Aufnahme der Tätigkeiten der zuständigen Behörde, bei einer klinischen Prüfung bei Menschen auch der zuständigen Bundesoberbehörde, anzuzeigen.

[...]

⁵Ist nach Satz 1 eine klinische Prüfung bei Menschen anzuzeigen, so sind **der zuständigen Behörde**

auch deren Sponsor, sofern vorhanden dessen Vertreter nach § 40 Abs. 1 Satz 3 Nr. 1 sowie sämtliche Prüfer, soweit erforderlich auch mit Angabe der Stellung als Hauptprüfer oder Leiter der klinischen Prüfung namentlich zu benennen.

[...]

⁷Satz 1 findet keine Anwendung auf die Rekonstitution, soweit es sich nicht um Arzneimittel handelt, die zur klinischen Prüfung bestimmt sind.

33

§ 67(6) S. 2 AMG – Allgemeine Anzeigepflicht

a.F.

- (6) ¹Der pharmazeutische Unternehmer hat Untersuchungen, die dazu bestimmt sind, Erkenntnisse bei der Anwendung zugelassener oder registrierter Arzneimittel zu sammeln, den kassenärztlichen Bundesvereinigungen, dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen sowie der zuständigen Bundesoberbehörde unverzüglich anzuzeigen.

²Dabei sind Ort, Zeit und Ziel der Anwendungsbeobachtung anzugeben sowie die beteiligten Ärzte namentlich zu benennen.

n.F.

- (6) ¹Der pharmazeutische Unternehmer hat Untersuchungen, die dazu bestimmt sind, Erkenntnisse bei der Anwendung zugelassener oder registrierter Arzneimittel zu sammeln, den kassenärztlichen Bundesvereinigungen, den Spitzenverbänden der Krankenkassen sowie der zuständigen Bundesoberbehörde unverzüglich anzuzeigen.

²Dabei sind Ort, Zeit, **Ziel und Beobachtungsplan** der Anwendungsbeobachtung anzugeben sowie **gegenüber der kassenärztlichen Bundesvereinigung und dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen** die beteiligten Ärzte namentlich zu benennen.

Das BfArM ist ein wissenschaftliches Institut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

34

„15. AMG Novelle“

Neuregelungen zum „Compassionate Use“

§ 21(2) S.1 Nr. 6 – Compassionate Use

a.F.

(2) Einer Zulassung bedarf es nicht für Arzneimittel, die

[...]

6. unter den in Artikel 83 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 genannten Voraussetzungen

für eine Anwendung bei Patienten zur Verfügung gestellt werden, die an einer zu einer schweren Behinderung führenden Erkrankung leiden oder deren Krankheit lebensbedrohend ist, und die mit einem zugelassenen Arzneimittel nicht zufrieden stellend behandelt werden können;

Verfahrensregelungen werden in einer Rechtsverordnung nach § 80 bestimmt.

n.F.

(2) Einer Zulassung bedarf es nicht für Arzneimittel, die

[...]

6. unter den in Artikel 83 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 genannten Voraussetzungen **kostenlos**

für eine Anwendung bei Patienten zur Verfügung gestellt werden, die an einer zu einer schweren Behinderung führenden Erkrankung leiden oder deren Krankheit lebensbedrohend ist, und die mit einem zugelassenen Arzneimittel nicht zufrieden stellend behandelt werden können;

dies gilt auch für die nicht den Kategorien des Artikels 3 Abs. 1 oder 2 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 zugehörigen Arzneimittel;

Verfahrensregelungen werden in einer Rechtsverordnung nach § 80 bestimmt.

§ 47 Vertriebsweg

- (1) Pharmazeutische Unternehmer und Großhändler dürfen Arzneimittel, deren Abgabe den Apotheken vorbehalten ist, außer an Apotheken nur abgeben an
- [...]
 - 2. Krankenhäuser und Ärzte, soweit es sich handelt um
 - [...]
 - g) Arzneimittel, die mit dem Hinweis "Zur klinischen Prüfung bestimmt" versehen sind, sofern sie kostenlos zur Verfügung gestellt werden,
 - [...]
 - i) **Arzneimittel, die im Falle des § 21 Absatz 2 Nummer 6 zur Verfügung gestellt werden,**

Neuregelung im BtmG zu Klinischen Prüfungen und Compassionate Use

§ 4 – Ausnahme von der Erlaubnispflicht

(1) Einer Erlaubnis nach § 3 ~~Abs. 1~~ bedarf nicht, wer [...]

6. in Anlage I, II oder III bezeichnete Betäubungsmittel als Proband oder Patient im Rahmen einer klinischen Prüfung oder in Härtefällen nach § 21 Absatz 2 Satz 1 Nummer 6 des Arzneimittelgesetzes in Verbindung mit Artikel 83 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur (ABl. L 136 vom 30.4.2004, S. 1) erwirbt.

BfArM Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

English Deutsch

Das BfArM

Startseite | Arzneimittel | Vor der Zulassung | Klinische Prüfung / Arzneimittel | Nicht-kommerzielle Prüfungen

Arzneimittel

- Vor der Zulassung
 - Beratungsverfahren
 - Klinische Prüfung / Arzneimittel
 - Genehmigungsverfahren
 - GCP-Inspektorat
 - Nicht-interventionelle Prüfungen
 - Nicht-kommerzielle Prüfungen**
 - FAQ
 - Compassionate Use
 - Kinderarzneimittel
 - Zulassung
 - Nach der Zulassung
 - AM-Statistiken
 - FAQ-Arzneimittel
 - Pharmakovigilanz
 - Betäubungsmittel/Grundstoffe
 - Medizinprodukte
 - Forschung
 - Presse

Erweiterte Suche

Kontakt

Nicht-kommerzielle Klinische Prüfungen

Aktualisiert: 02.11.2009

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte veröffentlicht gemeinsam mit dem Paul-Ehrlich-Institut und dem Bundesministerium für Gesundheit eine Bekanntmachung zu Nicht-kommerziellen klinischen Prüfungen. Die Bekanntmachung wird kontinuierlich dem aktuellen Stand geltender Vorschriften angepaßt. Für die beteiligten bzw. betroffenen Kreise besteht die Möglichkeit, Anmerkungen und Kommentare gegenüber den veröffentlichenden Stellen abzugeben.

Download als PDF-Datei: [Bekanntmachung zu nicht-kommerziellen klinischen Prüfungen](#) (Größe: 99,07 KB)

Bekanntmachung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte, des Paul-Ehrlich-Instituts und des Bundesministeriums für Gesundheit
Vom 21. Oktober 2009

Nicht-kommerzielle klinische Prüfungen
Zusammenfassung der regulatorischen Voraussetzungen

Einführung:

Nicht-kommerzielle klinische Prüfungen bzw. nicht-kommerzielle klinische Studien werden oft auch Prüfer-initiierte Studien (IIT, investigator initiated trials) genannt. Ein Teil von ihnen wird auch als Therapieoptimierungsstudien (TOS) bezeichnet, nämlich dann, wenn zugelassene Arzneimittel, z.B. in neuen Kombinationen oder Dosierungen, im Rahmen einer klinischen Prüfung mit einander verglichen werden.

Nicht-kommerzielle klinische Prüfungen werden nicht von einem pharmazeutischen Unternehmer (als Sponsor), sondern von universitären Einrichtungen, nicht-universitären Kliniken oder anderen primär nicht kommerziellen Forschungseinrichtungen veranlasst, die insofern die Genehmigung bei der zuständigen Bundesoberbehörde beantragen und die zustimmende Bewertung bei der zuständigen Ethik-Kommission nach § 42 des Arzneimittelgesetzes (AMG)¹ einholen. Dem entsprechend ist das primäre Ziel nicht-kommerzieller klinischer Prüfungen nicht die Arzneimittelzulassung (durch deren Vermarktung wirtschaftlicher Gewinn erzielt werden soll), sondern eine Verbesserung der medizinischen Behandlung auf Grund der in der Studie gewonnenen Erkenntnisse (in einigen Fällen werden nicht-kommerzielle klinische Prüfungen auch zur Grundlagenforschung durchgeführt). Allerdings sollen nach Abschluss der nicht-kommerziellen klinischen Prüfung geeignete Ergebnisse auch in „kommerzielle“ Arzneimittelzulassungen münden können. Denn eine Wiederholung derselben klinischen Prüfungen am Menschen für eine arzneimittelrechtliche Zulassung allein aus formalen Gründen wäre als ethisch nicht vertretbar einzustufen.

Bekanntmachung der BOB und des BMG vom 21. Oktober 2009 Nicht-kommerzielle klinische Prüfungen Zusammenfassung der regulatorischen Voraussetzungen

- Enthält keine Definition einer nicht-kommerziellen klinischen Prüfungen
- Verweist auf allgemeine Erleichterungen
 - Klarstellungen
 - Teilweise auch Hinweise auf spezifische Erleichterungen

Inhalte der Bekanntmachung

1. Herstellung, einschließlich Kennzeichnung von Prüfpräparaten
 - a) Herstellungstätigkeiten ohne (eigene) Herstellungserlaubnis nach dem AMG
 - b) Umfang der Kennzeichnung
2. Einfuhr von Prüfpräparaten aus Drittstaaten (Staaten außerhalb der EU / des EWR)
3. Antrag auf Genehmigung der klinischen Prüfung durch die Bundesoberbehörde
 - a) wenn das Prüfpräparat ein national oder zentral zugelassenes Arzneimittel ist
 - b) wenn das Prüfpräparat ein Placebo ist
4. Umfang / Häufigkeit des Monitoring
5. Dokumentation und Meldung von Nebenwirkungen
6. Information der Prüfer
7. Gebührenermäßigung für die Genehmigung durch die zuständige Bundesoberbehörde

Herstellung

- Die Herstellung eines Arzneimittels bedarf grundsätzlich der Erlaubnis
- Alle Teilschritte sind grundsätzlich erlaubnispflichtig
 - Abpacken
 - Kennzeichnen
 - auch Rekonstitution (!)
- Alle Herstellungsschritte müssen GMP-konform erfolgen

Herstellungstätigkeiten ohne (eigene) Herstellungserlaubnis nach dem AMG

- **Abpacken und Kennzeichnen** (§ 13 Abs. 2 Nr. 1 und 2 AMG)
 - Apotheken (öffentliche Apotheken oder Krankenhausapotheken) dürfen Prüfpräparate abpacken und kennzeichnen, wenn dies dem Prüfplan entspricht
 - Gilt auch für Verblinden
- Darüber **hinausgehende Herstellungsschritte** kann die Apotheke ohne (eigene) Erlaubnis durchführen,
 - wenn sie von der Erlaubnis des Prüfpräparateherstellers erfasst wird
 - und sie über geeignete Räume und Einrichtungen verfügt
 - Herstellung und Prüfung muss nach dem Stand von Wissenschaft und Technik erfolgen
 - Die sachkundige Person des Prüfpräparateherstellers muss ihre Verantwortung wahrnehmen können (§ 14 Abs. 4 Nr. 1 AMG).

Rekonstitution

- Apotheken -öffentliche Apotheken wie Krankenhausapotheken - dürfen die Rekonstitution von Prüfpräparaten ohne Erlaubnis durchführen, sofern dies dem jeweiligen Prüfplan entspricht
- Der Prüfarzt darf die Rekonstitution von Prüfpräparaten ohne Erlaubnis vornehmen (§ 13 Abs. 2b Satz 2 Nr. 2 AMG), wenn die Prüfpräparate zum Zwecke seiner persönlichen Anwendung rekonstituiert werden und dies im Prüfplan entsprechend vorgesehen ist
- Die Durchführung der Rekonstitution unterliegt der Überwachung
- Die Rekonstitution in klinischen Prüfungen ist der zuständigen Behörde gegenüber vor ihrer Aufnahme anzuzeigen (§ 67 Abs. 1 Satz 7 AMG).

Änderung des Verfalldatums

§ 14 Abs. 4 Nr. 2 AMG

- Die Änderung des Verfalldatums von Prüfpräparaten darf außerhalb des Betriebs des Prüfpräparateherstellers in einer Prüfstelle (z.B. einer Klinik oder Arztpraxis) durchgeführt werden
- Voraussetzung dafür ist, dass
 - der Prüfpräparatehersteller eine Person in dieser Prüfstelle damit beauftragt und entsprechend eingewiesen hat, so dass die Änderung der Kennzeichnung ordnungsgemäß erfolgen kann,
 - die Prüfpräparate nur in dieser Prüfstelle zum Einsatz kommen sollen,
 - die Prüfstelle für die Durchführung der Umkennzeichnung geeignet ist,
 - die Herstellungserlaubnis des Prüfpräparateherstellers die Möglichkeit einer Änderung des Verfalldatums in Prüfstellen beinhaltet (daraus ergibt sich auch die Verantwortlichkeit seiner sachkundigen Person nach § 14 AMG) und die einzelnen Prüfstellen der jeweils zuständigen Behörde gemeldet wurden.

Umfang der Kennzeichnung § 5 GCP-V

- Die Kennzeichnung dient
 - dem Schutz der Probanden / Patienten,
 - der Sicherstellung der Rückverfolgbarkeit,
 - der Identifizierung der Prüfpräparate, die in der jeweiligen klinischen Prüfung eingesetzt werden, und
 - der ordnungsgemäßen Verwendung (§ 5 Abs. 1 GCP-V).
- § 5 Abs. 8 der GCP-V erlaubt weit reichende Erleichterungen
 - Voraussetzung: das Prüfpräparat ist zugelassen
- Bei nicht zugelassenen Arzneimitteln sind eingeschränkte Erleichterungen in bestimmten Fällen (z.B. kleine Behältnisse, Blister) vorgesehen oder in besonders begründeten anderen Fällen möglich (§ 5 Abs. 2 GCP-V).

Kennzeichnung bei national oder zentral zugelassenen Arzneimittel

- Keine besondere, für die klinische Prüfung spezifische Kennzeichnung des Prüfpräparats selbst erforderlich
 - Voraussetzung ist,
 - das Konzept der Studie erlaubt den Kennzeichnungsverzicht,
 - dass das Arzneimittel unverändert (ohne weitere Herstellungsmaßnahmen) in der klinischen Prüfung eingesetzt wird und
 - im Hinblick auf den Schutz des Prüfungsteilnehmers unverzichtbare Angaben
 - zur Identifizierung des in der Prüfung eingesetzten Arzneimittels (wie beispielsweise seine Bezeichnung, Chargenbezeichnung, Stärke, Darreichungsform) und der klinischen Prüfung (z.B. die EudraCT-Nummer) sowie
 - zur Rückverfolgung (z.B. Bezeichnung des Arzneimittels, Chargenbezeichnung, Darreichungsform des Arzneimittels)
- mindestens in einem Begleitdokument (beim Antrag auf Genehmigung vorzulegen) aufgeführt werden

Prüfpräparat nicht national oder zentral zugelassen

- Gewisse Angaben auf dem Prüfpräparat sind unverzichtbar. Das sind insbesondere
 - Angaben zur Identifizierung des Prüfpräparates
 - Bezeichnung, Chargenbezeichnung, Stärke, Darreichungsform, Verfalldatum
 - Angaben zur Identifizierung des Sponsors (Name, Anschrift)
 - Angaben zur Art und Häufigkeit der Anwendung

- Andere Angaben können in einem **Begleitdokument** (mit dem Genehmigungsantrag vorzulegen) aufgeführt werden. Z.B.
 - Dosierungsanleitung
 - Prüfplancode
 - EudraCT-Nummer
 - Identifizierungscodes des Prüfungsteilnehmers oder
 - Telefonnummer des Sponsors

IMPD bei national, zentral oder in einem MS zugelassenen Prüfpräparaten

- Anwendung erfolgt ausschließlich „in-label“
 - SmPC ausreichend
- Anwendung erfolgt „off-label“
 - SmPC plus zusätzliche Unterlagen, jeweils in Abhängigkeit von der Art der Abweichung von der SmPC, z.B.
 - bei Abweichung (nur) vom zugelassenen Anwendungsgebiet
 - i.d.R. aber keine zusätzlichen Daten zur Qualität des Prüfpräparats, zu den Ergebnissen der pharmakologisch toxikologischen Prüfungen und zu den klinischen Ergebnissen
 - wenn ein anderer Prüfpräparatehersteller als beim Originalarzneimittel eingesetzt wurde, oder beim Verblinden des Prüfpräparates (abhängig von den dafür eingesetzten Maßnahmen)
 - zusätzliche Daten zur Qualität
- Wenn das Prüfpräparat ein Placebo ist sind nur Unterlagen über die Qualität und Herstellung vorzulegen

Umfang / Häufigkeit des Monitorings

- Zum Monitoring und dessen Häufigkeit treffen weder das AMG noch die GCP-V Festlegungen.
- Aus der harmonisierten ICH-Leitlinie E6 können Art und Umfang des Monitoring abgeleitet werden.
- Es ist Aufgabe des Sponsors, ein adäquates Monitoring der klinischen Prüfung sicherzustellen und dies im Einzelnen festzulegen, basierend auf Überlegungen zu z. B. Zielsetzung, Zweck, Design, Komplexität, Verblindung, Umfang und Zielparametern der klinischen Prüfung.
- Im Allgemeinen muss ein Monitoring vor Ort vor, während und nach der klinischen Prüfung stattfinden. In begründeten Ausnahmefällen kann der Sponsor jedoch entscheiden, dass ein zentrales Monitoring zusammen mit Maßnahmen wie Schulungen und Prüfertreffen und ausführlichen schriftlichen Anleitungen eine ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung in Übereinstimmung mit GCP gewährleisten kann.

Dokumentation und Meldung von Nebenwirkungen

- Nebenwirkungen von zugelassenen Arzneimitteln, die als Prüfpräparate im Rahmen einer klinischen Prüfung eingesetzt werden, müssen nicht mehr zusätzlich nach § 63b AMG, sondern nur noch nach den Vorschriften der GCP-Verordnung dokumentiert und der zuständigen Bundesoberbehörde angezeigt werden.

Information der Prüfer

- Jeder Prüfer muss nach § 40 Abs. 1 Nr. 7 AMG durch einen für die pharmakologisch-toxikologische Prüfung verantwortlichen Wissenschaftler über deren Ergebnisse und die voraussichtlich mit der klinischen Prüfung verbundenen Risiken informiert worden sein.
- Die Information muss **aber nicht** mündlich, sondern kann auch schriftlich in Form der Prüferinformation (bei zugelassenen Arzneimitteln in Form der SmPC) erfolgen.

Gebührenermäßigung für die Genehmigung durch die zuständige Bundesoberbehörde

- Für die Genehmigung der klinischen Prüfung fallen im allgemeinen Gebühren an.
- Hinsichtlich der Gebührenhöhe wird
 - für das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) auf die AMG-Kostenverordnung (AMG-KostV),
 - für das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) auf den § 4a der Kostenverordnung für Amtshandlungen des Paul-Ehrlich-Instituts nach dem Arzneimittelgesetz (PEI-KostVO)verwiesen.
- Sofern der Sponsor die Voraussetzungen nach § 8 Verwaltungskostengesetz (VwKostG) erfüllt, besteht die Möglichkeit, einen Antrag auf persönliche Gebührenbefreiung zu stellen.
- Weiterhin besteht auch die Möglichkeit, unter Beifügung begründender Unterlagen einen Antrag auf Gebührenermäßigung gemäß § 3 Abs. 3 AMG-KostV (BfArM), bzw. § 6 der PEI-KostVO zu stellen.

Bisher nicht enthalten: Verweis auf § 3 AMG-Anzeigenverordnung (AMG-AV)

(2) Die Verpflichtung zur elektronischen Anzeige nach §
2 findet ferner keine Anwendung

1. bei klinischen Prüfungen, deren Sponsor kein
pharmazeutischer Unternehmer oder eine von diesem
beauftragte Person ist und
2. bei Arzneimitteln, die Vollblut, Plasma oder Blutzellen
menschlichen Ursprungs sind, mit Ausnahme von
Arzneimitteln aus Plasma, bei deren Herstellung ein
industrielles Verfahren zur Anwendung kommt.