

**21.06.04****Verordnung**  
**des Bundesministeriums**  
**für Gesundheit und Soziale Sicherung****G - Wi****Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung - GCP-V)****A. Zielsetzung**

Ziel des Verordnungsentwurfes ist die 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 (Abl. EG Nr. L 121 S. 34), soweit sie nicht durch das 12. Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes erfolgt.

**B. Lösung**

Auf der Grundlage des § 42 Abs. 3 und des § 12 Abs. 1 b) Nr. 2 des Arzneimittelgesetzes in der Fassung des 12. Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes trifft der Verordnungsentwurf ergänzende Bestimmungen über die ordnungsgemäße Durchführung klinischer Prüfungen von Humanarzneimitteln unter Anwendung der Guten Klinischen Praxis. Geregelt werden insbesondere das behördliche Genehmigungsverfahren und das Verfahren bei Ethik-Kommissionen, die Aufgaben und Verantwortungsbereiche des Sponsors, der Prüfer und anderer Personen, die die klinische Prüfung durchführen oder kontrollieren, die Anzeige-, Dokumentations- und Berichtspflichten über Nebenwirkungen und sonstige unerwünschte Ereignisse, die während der Studie auftreten, die Anforderungen an das Führen und Aufbewahren von Nachweisen sowie Bestimmungen zur Erhebung und Verwendung von Daten.

**C. Alternative**

Keine

## D. Finanzielle Auswirkungen

### 1. Haushaltsausgaben ohne Vollzugaufwand

Keine

### 2. Vollzugaufwand

#### 2.1 Bund

Die mit dem Inkrafttreten der Richtlinie 2001/20/EG erweiterten Prüf- und Berichtspflichten der Mitgliedstaaten haben in der vorliegenden Verordnung entsprechenden Niederschlag gefunden. Betroffen sind die zuständigen Bundesoberbehörden (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte und Paul-Ehrlich-Institut). Die grundsätzlichen Anforderungen der Richtlinie wurden mit dem 12. Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes umgesetzt. Die Kostenaussage zum 12. AMG-ÄndG berücksichtigt dabei die finanziellen Auswirkungen zur Umsetzung der Richtlinie, so dass aus der Durchführungsverordnung keine zusätzlichen Kosten resultieren.

#### 2.2 Länder

Die vorliegende Verordnung enthält unter anderem Vorschriften zur Regelung der Überwachung begonnener klinischer Prüfungen durch die zuständigen Behörden der Länder. Da diese Zuständigkeit schon bisher bei den Ländern gelegen hat und von diesen ausgeübt worden ist, werden insoweit keine zusätzlichen Kosten erwartet.

Die mit dieser Zuständigkeit verbundenen Pflichten der Berichterstattung und Zusammenarbeit mit anderen Stellen führen nicht zu wesentlichem Mehraufwand.

Durch die teilweise notwendige Ausgestaltung der Verfahren bei den Ethik-Kommissionen werden die Länder mit zusätzlichen Kosten belastet, die in der Kostenaussage zum 12. AMG-ÄndG bereits berücksichtigt sind.

## E. Sonstige Kosten

Auswirkungen dieser Verordnung auf Systeme der sozialen Sicherung oder auf die Löhne bestehen nicht.

Für pharmazeutische Unternehmer entstehen durch die weitergehenden Verpflichtungen bei der Anzeige und Genehmigung von klinischen Prüfungen zusätzliche Kosten, die die Kostenaussage zum 12. AMG-ÄndG bereits berücksichtigt.

Kostenüberwälzungen, die zu einer nicht quantifizierbaren Erhöhung von Einzelpreisen führen, können nicht ausgeschlossen werden. Unmittelbare Auswirkungen auf das Preisniveau, insbesondere auf das Verbraucherpreisniveau, sind aber nicht zu erwarten.



**21.06.04**

**Verordnung**

**des Bundesministeriums  
für Gesundheit und Soziale Sicherung**

---

**G - Wi**

**Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei  
der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur  
Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung - GCP-V)**

Der Chef des Bundeskanzleramtes

Berlin, den 18. Juni 2004

An den  
Präsidenten des Bundesrates  
Herrn Ministerpräsidenten  
Dieter Althaus

Sehr geehrter Herr Präsident,

hiermit übersende ich die vom Bundesministerium für Gesundheit und Soziale  
Sicherung zu erlassende

Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der  
Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur  
Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung – GCP-V)

mit Begründung und Vorblatt.

Ich bitte, die Zustimmung des Bundesrates aufgrund des Artikels 80 Absatz 2  
des Grundgesetzes herbeizuführen.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Frank-Walter Steinmeier



**Verordnung über die Anwendung  
der Guten Klinischen Praxis  
bei der Durchführung von klinischen Prüfungen  
mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen  
(GCP-Verordnung – GCP-V)\***

Auf Grund des § 12 Abs. 1b Nr. 2 und des § 42 Abs. 3 des Arzneimittelgesetzes, von denen § 12 Abs. 1b Nr. 2 durch Artikel 1 Nr. 10 Buchstabe a des Gesetzes vom [einsetzen: Tag der Ausfertigung des Zwölften Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes] eingefügt und § 42 Abs. 3 durch Artikel 1 Nr. 28 des Gesetzes vom [einsetzen: Tag der Ausfertigung des Zwölften Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes] neu gefasst worden sind, verordnet das Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung im Einvernehmen mit dem Bundesministerium für Wirtschaft und Arbeit:

---

\* 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 (ABl. EG Nr. L 121 S. 34),
- 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. EG Nr. L 262 S. 22) und
- der Richtlinie 2001/18/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. März 2001 über die absichtliche Freisetzung genetisch veränderter Organismen in die Umwelt und zur Aufhebung der Richtlinie 90/220/EWG des Rates (ABl. EG Nr. L 106, S.1).

**Abschnitt 1**  
**Allgemeine Vorschriften**

**§ 1**  
**Zweck der Verordnung**

(1) Zweck dieser Verordnung ist, die Einhaltung der Guten Klinischen Praxis bei der Planung, Durchführung und Dokumentation klinischer Prüfungen am Menschen und der Berichterstattung darüber sicherzustellen. Damit wird gewährleistet, dass die Rechte, die Sicherheit und das Wohlergehen der Person, bei der die klinische Prüfung durchgeführt werden soll (betroffene Person) geschützt werden und die Ergebnisse der klinischen Prüfung glaubwürdig sind.

(2) Bei klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln, die aus einem gentechnisch veränderten Organismus oder einer Kombination von gentechnisch veränderten Organismen bestehen oder solche enthalten, bezweckt diese Verordnung darüber hinaus den Schutz der Gesundheit nicht betroffener Personen und der Umwelt in ihrem Wirkungsgefüge.

**§ 2**  
**Anwendungsbereich**

Die Verordnung regelt die Aufgaben, Verantwortungsbereiche und Verfahren hinsichtlich der Planung, Genehmigung, Durchführung und Überwachung von klinischen Prüfungen am Menschen nach § 4 Abs. 23 des Arzneimittelgesetzes einschließlich Bioverfügbarkeits- und Bioäquivalenzstudien sowie hinsichtlich ihrer Dokumentation und der Berichterstattung über diese klinischen Prüfungen. Sie regelt außerdem den Schutz der Gesundheit nicht betroffener Personen und umweltbezogene Anforderungen bei klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln, die aus einem gentechnisch veränderten Organismus oder einer Kombination von gentechnisch veränderten Organismen bestehen oder solche enthalten.

§ 3

**Begriffsbestimmungen**

- (1) Multizentrische klinische Prüfung ist eine nach einem einzigen Prüfplan durchgeführte klinische Prüfung, die in mehr als einer Prüfstelle erfolgt und daher von mehr als einem Prüfer vorgenommen wird, wobei sich die weiteren Prüfstellen auch in anderen Mitgliedstaaten der Europäischen Union oder in Ländern befinden können, die nicht Mitgliedstaaten der Europäischen Union sind.
- (2) Prüfplan ist die Beschreibung der Zielsetzung, Planung, Methodik, statistischen Erwägungen und Organisation einer klinischen Prüfung. Der Begriff schließt nachfolgende Fassungen und Änderungen des Prüfplans ein.
- (3) Prüfpräparate sind Darreichungsformen von Wirkstoffen oder Placebos, die in einer klinischen Prüfung am Menschen getestet oder als Vergleichspräparate verwendet oder zum Erzeugen bestimmter Reaktionen am Menschen eingesetzt werden. Hierzu gehören Arzneimittel, die nicht zugelassen sind, und zugelassene Arzneimittel, wenn diese im Rahmen einer klinischen Prüfung am Menschen in einer anderen als der zugelassenen Darreichungsform oder für ein nicht zugelassenes Anwendungsgebiet oder zum Erhalt zusätzlicher Informationen über das zugelassene Arzneimittel eingesetzt werden.
- (4) Prüferinformation ist die Zusammenstellung der für die klinische Prüfung am Menschen relevanten klinischen und nichtklinischen Daten über die in der klinischen Prüfung verwendeten Prüfpräparate.
- (5) Inspektion ist die von der zuständigen Behörde oder Bundesoberbehörde durchgeführte Überprüfung von Räumlichkeiten, Ausrüstungen, Unterlagen, Aufzeichnungen, Qualitätssicherungssystemen und sonstigen nach Beurteilung der Behörde relevanten Ressourcen, die sich in der Prüfstelle, den Einrichtungen des Sponsors oder des Auftragsforschungsinstituts, den Laboratorien, den Herstellungsstätten von Prüfpräparaten oder in sonstigen Einrichtungen befinden. Sie dient dem Ziel, die Einhaltung der Regeln der Guten Klinischen Praxis (GCP), der Guten Herstellungspraxis (GMP) oder die Übereinstimmung mit den Angaben der Antragsunterlagen zu überprüfen.
- (6) Unerwünschtes Ereignis ist jedes nachteilige Vorkommnis, das einer betroffenen Person widerfährt, der ein Prüfpräparat verabreicht wurde, und das nicht notwendigerweise in ur-

sächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht.

(7) Nebenwirkung ist jede nachteilige und unbeabsichtigte Reaktion auf ein Prüfpräparat, unabhängig von dessen Dosierung.

(8) Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis oder schwerwiegende Nebenwirkung ist jedes unerwünschte Ereignis oder jede Nebenwirkung, das oder die tödlich oder lebensbedrohend ist, eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht oder zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt oder eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hat.

(9) Unerwartete Nebenwirkung ist eine Nebenwirkung, die nach Art oder Schweregrad nicht mit der vorliegenden Information über das Prüfpräparat übereinstimmt.

(10) Verblindung ist das bewusste Vorenthalten der Information über die Identität eines Prüfpräparats in Übereinstimmung mit den Angaben des Prüfplans.

(11) Entblindung ist die Offenlegung der Identität eines verblindeten Prüfpräparats.

## **Abschnitt 2**

### **Anforderungen an Prüfpräparate**

#### **§ 4**

##### **Herstellung und Einfuhr**

(1) Die Herstellung, die Freigabe sowie die Einfuhr von Prüfpräparaten regelt die Betriebsverordnung für Pharmazeutische Unternehmer vom 8. März 1985 (BGBl. I S. 546) in der jeweils geltenden Fassung. Für die Kennzeichnung von Prüfpräparaten gilt § 5.

(2) Der Sponsor muss sicherstellen, dass die Herstellung und Prüfung des Prüfpräparates den Angaben des bei der zuständigen Bundesoberbehörde nach § 7 Abs. 4 Nr. 1 eingereichten Dossiers zum Prüfpräparat entspricht und die Herstellungsbetriebe und Prüflaboratorien für diese Tätigkeiten geeignet sowie zu deren Ausübung berechtigt sind.

§ 5

**Kennzeichnung von Prüfpräparaten**

(1) Bei Prüfpräparaten muss die Kennzeichnung den Schutz der betroffenen Personen und die Rückverfolgbarkeit sicherstellen, die Identifizierung des Arzneimittels und der Prüfung ermöglichen und eine ordnungsgemäße Verwendung des Arzneimittels gewährleisten.

(2) Prüfpräparate dürfen außer in den Fällen nach Absatz 3 bis 5 oder in sonstigen begründeten Fällen nur in den Verkehr gebracht werden, wenn auf den Behältnissen und, soweit verwendet, auf den äußeren Umhüllungen in gut lesbarer Schrift, allgemein verständlich in deutscher Sprache und auf dauerhafte Weise angegeben sind:

1. Name oder Firma und Anschrift des Sponsors,
2. Telefonnummer des Sponsors, sofern nicht in einem Begleitdokument aufgeführt, das der betroffenen Person auszuhändigen ist,
3. Bezeichnung und Stärke des Prüfpräparats,
4. Chargenbezeichnung mit der Abkürzung „Ch.-B.“ oder Code-Nummer,
5. Darreichungsform,
6. Inhalt nach Gewicht, Volumen oder Stückzahl,
7. Art der Anwendung,
8. Dosierungsanleitung mit Einzel- oder Tagesgaben oder diesbezüglicher Verweis auf ein Begleitdokument oder die Anweisung eines Prüfarztes,
9. Dauer der Verwendbarkeit (Verfalldatum mit dem Hinweis „verwendbar bis“ oder soweit die Art des Prüfpräparates dies erlaubt, Datum der Nachtestung) unter Angabe von Monat und Jahr,
10. Prüfplancode, der die Identifizierung der klinischen Prüfung, der Prüfstelle, des Prüfers und des Sponsors ermöglicht, sofern nicht in einem Begleitdokument enthalten, das der betroffenen Person ausgehändigt werden kann,
11. von der europäischen Datenbank vergebene EudraCT-Nummer, sofern diese nicht in einem Begleitdokument enthalten ist,
12. Identifizierungscode der betroffenen Person, und sofern erforderlich, Kennzeichnung der Einnahmesequenz, sofern nicht in einem Begleitdokument enthalten, das der betroffenen Person ausgehändigt werden kann,
13. Hinweis, dass das Arzneimittel zur klinischen Prüfung bestimmt ist,
14. Aufbewahrungs- oder Lagerungshinweise, sofern dies in der Genehmigung für die klinische Prüfung vorgesehen ist,
15. Hinweis, dass das Prüfpräparat unzugänglich für Kinder aufbewahrt werden soll, sofern das Prüfpräparat dazu bestimmt ist, der betroffenen Person ausgehändigt zu werden,

16. besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung von nicht verwendeten Prüfpräparaten oder sonstige besondere Vorsichtsmaßnahmen, um Gefahren für die Gesundheit nicht betroffener Personen und die Umwelt zu vermeiden, oder Angaben für die Rückgabe.

Wenn Behältnis und äußere Umhüllung fest verbunden sind, ist die Kennzeichnung auf der äußeren Umhüllung ausreichend. Die Angabe nach Satz 1 Nr. 3 kann im Falle einer Verblindung der Prüfpräparate entfallen oder auf geeignete Weise verschlüsselt werden.

(3) Sofern Behältnis und äußere Umhüllung des Prüfpräparates dauernd zusammen gehalten werden sollen und die äußere Umhüllung die unter Absatz 2 Satz 1 aufgeführten Angaben aufweist, muss das Behältnis mindestens die Angaben nach Absatz 2 Satz 1 Nr. 1, 3, 4, 5, 6, 7, 10 und 12 aufweisen, die Angabe nach Absatz 2 Satz 1 Nr. 7 kann bei festen oralen Darreichungsformen entfallen. Absatz 2 Satz 3 gilt entsprechend.

(4) Durchdrückpackungen sind mit den Angaben nach Absatz 2 Nr. 1, 3, 4, 7, 10 und 12 zu versehen, die Angabe nach Absatz 2 Satz 1 Nr. 7 kann bei festen oralen Darreichungsformen entfallen. Absatz 2 Satz 3 gilt entsprechend.

(5) Bei Behältnissen von nicht mehr als zehn Milliliter Volumen und bei Ampullen brauchen die Angaben nach Absatz 2 nur auf den äußeren Umhüllungen gemacht zu werden, jedoch müssen sich auf den Behältnissen und den Ampullen mindestens die Angaben nach Absatz 2 Satz 1 Nr. 1, 3, 4, 7, 10 und 12 befinden. Absatz 2 Satz 3 gilt entsprechend.

(6) Angaben nach Absatz 2, die zusätzlich in einer anderen Sprache wiedergegeben werden, müssen in beiden Sprachversionen inhaltsgleich sein. Weitere Angaben sind zulässig, sofern sie mit der Verwendung des Prüfpräparates in Zusammenhang stehen, für die gesundheitliche Aufklärung wichtig sind und den Angaben nach Absatz 2 nicht widersprechen.

(7) Wenn die Dauer der Verwendbarkeit nachträglich verlängert werden soll, ist ein zusätzliches Etikett auf dem Behältnis und, soweit verwendet, auf der äußeren Umhüllung anzubringen, das das neue Verfalldatum oder das Datum der Nachtestung sowie die Chargenbezeichnung aufweist. Mit dem Etikett kann das frühere Datum, nicht aber die bereits vorhandene Chargenbezeichnung überdeckt werden.

(8) Bei Prüfpräparaten, die durch die zuständige Bundesoberbehörde zugelassene Arzneimittel sind oder für die die Kommission der Europäischen Gemeinschaften oder der Rat der

Europäischen Union eine Genehmigung für das Inverkehrbringen gemäß Artikel 3 Abs. 1 oder 2 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. EG Nr. L 136 S. 1) erteilt hat, und die ohne zusätzliche Herstellungsmaßnahmen zur Verwendung in der klinischen Prüfung bestimmt sind, kann auf besondere Kennzeichnungen auf den Behältnissen und den äußeren Umhüllungen nach den Absätzen 2 bis 7 verzichtet werden, soweit es das Konzept der klinischen Prüfung erlaubt.

## **§ 6**

### **Entblindung in Notfallsituationen und Rücknahme**

Bei verblindeten Prüfpräparaten muss der Sponsor ein Verfahren zur unverzüglichen Entblindung etablieren, das eine sofortige Identifizierung und, sofern erforderlich, eine unverzügliche Rücknahme der Prüfpräparate ermöglicht. Dabei ist sicherzustellen, dass die Identität eines verblindeten Prüfpräparates nur soweit offen gelegt wird, wie dies erforderlich ist.

## **Abschnitt 3**

### **Genehmigung durch die Bundesoberbehörde und Bewertung durch die Ethik-Kommission**

## **§ 7**

### **Antragstellung**

(1) Der Sponsor reicht in schriftlicher Form bei der für das zu testende Prüfpräparat zuständigen Bundesoberbehörde einen Antrag auf Genehmigung der klinischen Prüfung und bei der zuständigen Ethik-Kommission einen Antrag auf zustimmende Bewertung der klinischen Prüfung ein. Die dem Antrag beizufügenden Unterlagen können in deutscher oder in englischer Sprache abgefasst sein, soweit im Folgenden nichts anderes bestimmt ist. Antrag und Unterlagen sind zusätzlich auf einem elektronischen Datenträger einzureichen. Bei multizentrischen klinischen Prüfungen, die im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes in mehr als einer Prüfstelle erfolgen, erhält jede weitere nach Landesrecht für einen Prüfer zuständige Ethik-Kommission (beteiligte Ethik-Kommission) zeitgleich eine Kopie des Antrags

und der Unterlagen. Die nach § 42 Abs. 1 Satz 2 des Arzneimittelgesetzes zuständige Ethik-Kommission ist federführend für die Bearbeitung.

(2) Dem Antrag an die zuständige Ethik-Kommission und dem Antrag an die zuständige Bundesoberbehörde müssen vom Antragsteller die folgenden Angaben und Unterlagen beigefügt werden:

1. Kopie des Bestätigungsschreibens für die von der Europäischen Datenbank vergebene EudraCT-Nummer des Prüfplans,
2. vom Sponsor oder seinem Vertreter unterzeichnetes Begleitschreiben in deutscher Sprache, das die EudraCT-Nummer, den Prüfplancode des Sponsors und den Titel der klinischen Prüfung angibt, Besonderheiten der klinischen Prüfung hervorhebt und auf die Fundstellen der diesbezüglichen Informationen in den weiteren Unterlagen verweist,
3. vom Hauptprüfer oder vom Leiter der klinischen Prüfung sowie vom Sponsor oder seinem Vertreter unterzeichneter Prüfplan unter Angabe des vollständigen Titels und des Arbeitstitels der klinischen Prüfung, der EudraCT-Nummer, des Prüfplancodes des Sponsors, der Fassung und des Datums,
4. Name oder Firma und Anschrift des Sponsors und, sofern vorhanden, seines in der Europäischen Union oder in einem Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum niedergelassenen Vertreters,
5. Namen und Anschriften der Einrichtungen, die als Prüfstelle oder Prüflabor in die klinische Prüfung eingebunden sind, sowie der Hauptprüfer und des Leiters der klinischen Prüfung,
6. Angabe der Berufe von Prüfern, die nicht Arzt sind, der wissenschaftlichen Anforderungen des jeweiligen Berufs und der seine Ausübung voraussetzenden Erfahrungen in der Patientenbetreuung sowie Darlegung, dass der jeweilige Beruf für die Durchführung von Forschungen am Menschen qualifiziert und Darlegung der besonderen Gegebenheiten der klinischen Prüfung, die die Prüfertätigkeit eines Angehörigen des jeweiligen Berufs rechtfertigen,
7. Prüferinformation,
8. Bezeichnung und Charakterisierung der Prüfpräparate und ihrer Wirkstoffe,
9. Gegenstand der klinischen Prüfung und ihre Ziele,
10. Anzahl, Alter und Geschlecht der betroffenen Personen,
11. Erläuterung der Kriterien für die Auswahl der betroffenen Personen sowie der hierzu zugrundegelegten statistischen Erwägungen,
12. Begründung dafür, dass die gewählte Geschlechterverteilung in der Gruppe der betroffenen Personen zur Feststellung möglicher geschlechtsspezifischer Unterschiede bei der Wirksamkeit oder Unbedenklichkeit des geprüften Arzneimittels angemessen ist,

13. Plan für eine Weiterbehandlung und medizinische Betreuung der betroffenen Personen nach dem Ende der klinischen Prüfung,
  14. mit Gründen versehene Angaben ablehnender Bewertungen der zuständigen Ethik-Kommissionen anderer Mitgliedstaaten der Europäischen Union oder anderer Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum sowie Versagungen beantragter Genehmigungen durch die zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten der Europäischen Union oder anderer Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum; sollten zustimmende Bewertungen einer Ethikkommission oder eine Genehmigung durch eine zuständige Behörde mit Auflagen versehen worden sein, sind diese anzugeben.
- (3) Der zuständigen Ethik-Kommission ist ferner vorzulegen:
1. Erläuterung der Bedeutung der klinischen Prüfung,
  2. Bewertung und Abwägung der vorhersehbaren Risiken und Nachteile der klinischen Prüfung gegenüber dem erwarteten Nutzen für die betroffenen Personen und zukünftig erkrankte Personen,
  3. Rechtfertigung für die Einbeziehung von Personen nach § 40 Abs. 4 und § 41 Abs. 2 und 3 des Arzneimittelgesetzes in die klinische Prüfung,
  4. Erklärung zur Einbeziehung möglicherweise vom Sponsor oder Prüfer abhängiger Personen,
  5. Angaben zur Finanzierung der klinischen Prüfung,
  6. Lebensläufe der Prüfer,
  7. Angaben zu möglichen wirtschaftlichen und anderen Interessen der Prüfer im Zusammenhang mit den Prüfpräparaten,
  8. Angaben zur Eignung der Prüfstelle, insbesondere zur Angemessenheit der dort vorhandenen Mittel und Einrichtungen sowie des zur Durchführung der klinischen Prüfung zur Verfügung stehenden Personals und zu Erfahrungen in der Durchführung ähnlicher klinischer Prüfungen,
  9. Informationen und Unterlagen, die die betroffenen Personen erhalten, in deutscher Sprache, sowie eine Darstellung des Verfahrens der Einwilligung nach Aufklärung,
  10. Beschreibung der vorgesehenen Untersuchungsmethoden und eventuelle Abweichungen von den in der medizinischen Praxis üblichen Untersuchungen,
  11. Beschreibung der vorgesehenen Verfahrensweise, mit der verhindert werden soll, dass betroffene Personen gleichzeitig an anderen klinischen Prüfungen oder Forschungsprojekten teilnehmen oder vor Ablauf einer erforderlichen Karenzzeit an der klinischen Prüfung teilnehmen,

12. Beschreibung, wie der Gesundheitszustand gesunder betroffener Personen dokumentiert werden soll,
13. Nachweis einer Versicherung nach § 40 Abs. 1 Nr. 8, Abs. 3 des Arzneimittelgesetzes,
14. hinsichtlich der Vergütung der Prüfer und der Entschädigung der betroffenen Personen getroffene Vereinbarungen,
15. Erklärung zur Einhaltung des Datenschutzes,
16. alle wesentlichen Elemente der zwischen dem Sponsor und der Prüfstelle vorgesehenen Verträge,
17. Kriterien für das Aussetzen oder die vorzeitige Beendigung der klinischen Prüfung,
18. bei multizentrischen klinischen Prüfungen, die im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes in mehr als einer Prüfstelle erfolgen, eine Liste der Bezeichnungen und Anschriften der beteiligten Ethik-Kommissionen,
19. eine Zusammenfassung der wesentlichen Inhalte des Prüfplans in deutscher Sprache, wenn der Prüfplan nach Absatz 2 Nr. 3 in englischer Sprache vorgelegt wird.

(4) Der zuständigen Bundesoberbehörde ist ferner vorzulegen:

1. das Dossier zum Prüfpräparat mit folgendem Inhalt:
  - a) Unterlagen über Qualität und Herstellung,
  - b) Unterlagen über die pharmakologisch-toxikologischen Prüfungen,
  - c) vorgesehene Kennzeichnung,
  - d) Herstellungserlaubnis,
  - e) Einfuhrerlaubnis,
  - f) Unterlagen über Ergebnisse von bisher durchgeführten klinischen Prüfungen sowie weitere bekannt gewordene klinische Erkenntnisse,
  - g) zusammenfassende Nutzen-Risiko-Bewertung,
2. der Nachweis einer Versicherung nach § 40 Abs. 1 Satz 3 Nr. 8 und Abs. 3 des Arzneimittelgesetzes, wenn es sich bei dem Prüfpräparat um ein xenogenes Zelltherapeutikum handelt,
3. bei Prüfpräparaten, die aus einem gentechnisch veränderten Organismus oder einer Kombination von gentechnisch veränderten Organismen bestehen oder solche enthalten gemäß Anhang II der Richtlinie 2001/18/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. März 2001 über die absichtliche Freisetzung genetisch veränderter Organismen in die Umwelt und zur Aufhebung der Richtlinie 90/220/ EWG des Rates (ABl. Nr. L 106, S. 1) eine Darlegung und Bewertung der Risiken für die Gesundheit nicht betroffener Personen und die Umwelt sowie eine Darlegung der vorgesehenen Vorkehrungen und gemäß Anhang III dieser Richtlinie Informationen über den

gentechnisch veränderten Organismus, Informationen über die Bedingungen der klinischen Prüfung und über die den gentechnisch veränderten Organismus möglicherweise aufnehmende Umwelt, Informationen über die Wechselwirkungen zwischen dem gentechnisch veränderten Organismus und der Umwelt, ein Beobachtungsplan zur Ermittlung der Auswirkungen auf die Gesundheit nicht betroffener Personen und die Umwelt, eine Beschreibung der geplanten Überwachungsmaßnahmen und Angaben über entstehende Reststoffe und ihre Behandlung sowie über Notfallpläne. Der Sponsor kann insoweit auch auf Unterlagen Bezug nehmen, die ein Dritter in einem vorangegangenen Verfahren vorgelegt hat, sofern es sich nicht um vertrauliche Angaben handelt.

4. Bezeichnung und Anschrift der nach § 42 Abs. 1 Satz 1 und 2 des Arzneimittelgesetzes zuständigen Ethik-Kommission und Bezeichnung und Anschrift der zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten der Europäischen Union und anderer Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum, in denen die klinische Prüfung durchgeführt wird.

(5) Abweichend von Absatz 4 Nr. 1 kann anstelle des Dossiers die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) vorgelegt werden, wenn es sich bei dem Prüfpräparat um ein Arzneimittel handelt, das in einem Mitgliedstaat der Europäischen Union zugelassen ist oder für das die Kommission der Europäischen Gemeinschaften oder der Rat der Europäischen Union eine Genehmigung für das Inverkehrbringen gemäß Artikel 3 Abs. 1 oder 2 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. EG Nr. L 136 S. 1) erteilt hat und das in der klinischen Prüfung gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) angewendet werden soll.

Soll das zugelassene Arzneimittel abweichend von der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) angewendet werden, so sind in Abhängigkeit von der Art der Abweichung zusätzliche Daten zur Qualität, zu Ergebnissen der pharmakologisch-toxikologischen Prüfung und zu klinischen Ergebnissen vorzulegen, es sei denn, dass die in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) enthaltenen Angaben für die im Prüfplan vorgesehenen Anwendungsbedingungen ausreichend sind.

Wird das zugelassene Arzneimittel oder sein Wirkstoff von einem anderen als dem in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) bezeichneten Hersteller oder nach

einem anderen Verfahren hergestellt, so sind in Abhängigkeit von der Art der Änderungen zusätzliche Daten zur Qualität vorzulegen. Soweit erforderlich, sind darüber hinaus weitere Ergebnisse zu pharmakologisch-toxikologischen Prüfungen und zusätzliche klinische Ergebnisse vorzulegen.

Wird das zugelassene Arzneimittel verblindet, so sind in Abhängigkeit von den durchgeführten Maßnahmen zur Verblindung zusätzliche Angaben zur Qualität vorzulegen.

(6) Ist das Prüfpräparat Gegenstand einer dem Sponsor durch die zuständige Bundesoberbehörde bereits genehmigten klinischen Prüfung, so kann der Sponsor auf die im Rahmen des vorhergehenden Genehmigungsverfahrens vorgelegten Unterlagen zum Prüfpräparat Bezug nehmen. Liegen dem Sponsor weitere Ergebnisse zu Qualität und Herstellung, zu pharmakologisch-toxikologischen Prüfungen oder klinische Ergebnisse vor, die nicht Bestandteil der in Bezug genommenen Unterlagen zum Prüfpräparat sind, so sind diese vorzulegen.

(7) Sofern das Prüfpräparat ein Placebo ist, beschränkt sich der Inhalt des Dossiers zum Prüfpräparat auf die Angaben nach Absatz 4 Nr. 1 Buchstabe a.

## **§ 8**

### **Bewertung durch die Ethik-Kommission**

(1) Die nach § 42 Abs. 1 Satz 1 oder 2 des Arzneimittelgesetzes zuständige Ethik-Kommission bestätigt dem Sponsor innerhalb von zehn Tagen den Eingang des ordnungsgemäßen Antrages unter Angabe des Eingangsdatums oder fordert ihn auf, die von ihr benannten Formmängel innerhalb einer Frist von 14 Tagen zu beheben, wenn Unterlagen zum Antrag ohne Begründung hierfür fehlen oder der Antrag aus sonstigen Gründen nicht ordnungsgemäß ist.

(2) Innerhalb der nach § 42 Abs. 1 Satz 9 des Arzneimittelgesetzes geltenden Frist von höchstens 60 Tagen nach Eingang des ordnungsgemäßen Antrags übermittelt die zuständige Ethik-Kommission dem Sponsor und der zuständigen Bundesoberbehörde ihre mit Gründen versehene Bewertung. Während der Prüfung des Antrags auf zustimmende Bewertung kann die zuständige Ethik-Kommission nur ein einziges Mal zusätzliche Informationen vom Sponsor anfordern. Die Frist wird bis zum Eingang der zusätzlichen Informationen gehemmt. Die Hemmung beginnt mit Ablauf des Tages, an dem die Anforderung von der zuständigen Ethik-Kommission abgesendet wurde.

(3) Betrifft der Antrag eine klinische Prüfung, die im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes nur in einer einzigen Prüfstelle durchgeführt wird, verkürzt sich die in Absatz 2 genannte Frist auf höchstens 30 Tage. Ist diese klinische Prüfung eine klinische Prüfung der Phase I, die als Teil eines mehrere klinische Prüfungen umfassenden Entwicklungsprogramms auf einer von dieser Ethik-Kommission zustimmend bewerteten klinischen Prüfung desselben Entwicklungsprogramms aufbaut, verkürzt sich die Frist auf 14 Tage. Diese Fristverkürzungen gelten nicht bei klinischen Prüfungen der in Absatz 4 genannten Arzneimittel.

(4) Bei klinischen Prüfungen von somatischen Zelltherapeutika und Arzneimitteln, die gentechnisch veränderte Organismen enthalten, verlängert sich die in Absatz 2 genannte Frist auf 90 Tage; eine weitere Verlängerung der Frist auf insgesamt 180 Tage tritt ein, wenn die zuständige Ethik-Kommission zur Vorbereitung ihrer Bewertung Sachverständige beizieht oder Gutachten anfordert. Für die klinische Prüfung von Gentransfer-Arzneimitteln beträgt die Frist höchstens 180 Tage. Für die Prüfung xenogener Zelltherapeutika gibt es keine zeitliche Begrenzung für den Bewertungszeitraum.

(5) Multizentrische klinische Prüfungen, die im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes in mehr als einer Prüfstelle durchgeführt werden, bewertet die federführende Ethik-Kommission im Benehmen mit den beteiligten Ethik-Kommissionen. Die beteiligten Ethik-Kommissionen prüfen die Qualifikation der Prüfer und die Geeignetheit der Prüfstellen in ihrem Zuständigkeitsbereich. Ihre diesbezügliche Bewertung muss der federführenden Ethik-Kommission innerhalb von 30 Tagen nach Eingang des ordnungsgemäßen Antrags vorliegen.

## § 9

### **Genehmigung durch die zuständige Bundesoberbehörde**

(1) Die zuständige Bundesoberbehörde bestätigt dem Sponsor innerhalb von zehn Tagen den Eingang des ordnungsgemäßen Antrags unter Angabe des Eingangsdatums oder fordert ihn auf, die von ihr benannten Formmängel innerhalb einer Frist von 14 Tagen zu beheben, wenn Unterlagen zum Antrag ohne Begründung hierfür fehlen oder der Antrag aus sonstigen Gründen nicht ordnungsgemäß ist.

(2) Die Prüfung des ordnungsgemäßen Antrags muss innerhalb der nach § 42 Abs. 2 des Arzneimittelgesetzes jeweils geltenden Frist abgeschlossen werden. Übermittelt die zuständige Bundesoberbehörde dem Sponsor mit Gründen versehene Einwände, kann dieser ein einziges

Mal den Antrag innerhalb einer Frist von höchstens 90 Tagen nach Zugang entsprechend ändern. Nach Eingang der Änderung übermittelt die zuständige Bundesoberbehörde dem Sponsor innerhalb von 15 Tagen schriftlich die Genehmigung des Antrags oder, unter Angabe von Gründen, dessen endgültige Ablehnung. Die zuständige Ethik-Kommission erhält davon eine Kopie. Bei den in § 42 Abs. 2 Satz 7 Nr. 2 bis 4 des Arzneimittelgesetzes genannten Arzneimitteln beträgt die in Satz 3 genannte Frist 30 Tage. Für die Prüfung xenogener Zelltherapeutika gibt es keine zeitliche Begrenzung für den Genehmigungszeitraum.

(3) Betrifft der Antrag eine klinische Prüfung der Phase I, die als Teil eines mehrere klinische Prüfungen umfassenden Entwicklungsprogramms auf einer durch die zuständige Bundesoberbehörde genehmigten klinischen Prüfung desselben Entwicklungsprogramms aufbaut, verkürzt sich die jeweils geltende Frist auf 14 Tage, sofern dem Antrag die Angaben nach § 7 Abs. 4 Nr. 1 Buchstabe a und b des bereits genehmigten Antrags unverändert zu Grunde liegen. Diese Fristverkürzung gilt nicht bei klinischen Prüfungen der in Absatz 4 genannten Arzneimittel.

(4) Bei klinischen Prüfungen von Gentransfer-Arzneimitteln, somatischen Zelltherapeutika oder Arzneimitteln, die aus einem gentechnisch veränderten Organismus oder einer Kombination von gentechnisch veränderten Organismen bestehen oder solche enthalten, verlängert sich die Frist des § 42 Abs. 2 Satz 8 Halbsatz 1 des Arzneimittelgesetzes auf höchstens 90 Tage; eine weitere Verlängerung der Frist auf insgesamt höchstens 180 Tage tritt ein, wenn die zuständige Bundesoberbehörde zur Vorbereitung ihrer Entscheidung Sachverständige beizieht oder Gutachten anfordert. Für die Prüfung xenogener Zelltherapeutika gibt es keine zeitliche Begrenzung für den Genehmigungszeitraum. Bei Prüfpräparaten, die aus einem gentechnisch veränderten Organismus oder einer Kombination von gentechnisch veränderten Organismen bestehen oder solche enthalten, entscheidet die zuständige Bundesoberbehörde im Benehmen mit dem Bundesamt für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit; die Genehmigung der klinischen Prüfung durch die zuständige Bundesoberbehörde umfasst die Genehmigung der Freisetzung dieser gentechnisch veränderten Organismen im Rahmen der klinischen Prüfung.

(5) Zur Vorbereitung ihrer Entscheidung kann die zuständige Bundesoberbehörde die im Antrag nach § 42 Abs. 2 Satz 1 und 2 des Arzneimittelgesetzes enthaltenen oder nach § 10 Abs. 1 geänderten Angaben in der Prüfstelle, der Herstellungseinrichtung des Prüfpräparats, den an der Prüfung beteiligten Laboratorien, den Einrichtungen des Sponsors oder in sonstigen Einrichtungen überprüfen. Zu diesem Zweck können Beauftragte der zuständigen Bundesoberbehörde im Benehmen mit der zuständigen Behörde Betriebs- und Geschäftsräume zu den

üblichen Geschäftszeiten betreten, Unterlagen einsehen und, soweit es sich nicht um personenbezogene Daten handelt, hieraus Abschriften oder Ablichtungen anfertigen sowie Auskünfte verlangen.

## § 10

### Nachträgliche Änderungen

(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,

darf der Sponsor nur vornehmen, wenn diese Änderungen von der zuständigen Ethik-Kommission zustimmend bewertet wurden, soweit sie die Angaben und Unterlagen nach § 7 Abs. 2 oder 3 betreffen, und wenn sie von der zuständigen Bundesoberbehörde genehmigt wurden, soweit sie die Angaben und Unterlagen nach § 7 Abs. 2 oder 4 betreffen. Die zustimmende Bewertung ist bei der zuständigen Ethik-Kommission, die Genehmigung ist bei der zuständigen Bundesoberbehörde zu beantragen. Der Antrag ist zu begründen.

(2) Die zuständige Ethik-Kommission hat eine Entscheidung über den ordnungsgemäßen Antrag auf zustimmende Bewertung der Änderungen innerhalb von 20 Tagen nach Eingang dem Sponsor und der zuständigen Bundesoberbehörde zu übermitteln. Bei multizentrischen klinischen Prüfungen, die im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes in mehr als einer Prüfstelle durchgeführt werden, bewertet die federführende Ethik-Kommission die Änderungen im Benehmen mit den beteiligten Ethik-Kommissionen. Die beteiligten Ethik-Kommissionen prüfen die Qualifikation der Prüfer und die Geeignetheit der Prüfstellen in ihrem Zuständigkeitsbereich. Bei Arzneimitteln, die somatische Zelltherapeutika oder Gentransfer-Arzneimittel oder Arzneimittel sind, die gentechnisch veränderte Organismen enthalten oder 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, beträgt die Frist 35 Tage. Bei xenogenen Zelltherapeutika gibt es keine zeitliche Begrenzung für den Bewertungszeitraum.

(3) Übermittelt die zuständige Bundesoberbehörde dem Sponsor innerhalb von höchstens 20 Tagen nach Eingang des ordnungsgemäßen Änderungsantrags keine mit Gründen versehenen Einwände gegen die Änderungen, so gelten sie als genehmigt. Die zuständige Bundesoberbehörde kann den Sponsor auffordern, die von ihm vorgeschlagenen Änderungen nach ihren Maßgaben abzuändern. Bei Arzneimitteln, die somatische Zelltherapeutika oder Gentransfer-Arzneimittel sind, die gentechnisch veränderte Organismen enthalten oder 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, beträgt die Frist 35 Tage. Bei xenogenen Zelltherapeutika gibt es keine zeitliche Begrenzung für den Genehmigungszeitraum.

(4) Zusätzliche Prüfstellen im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes darf der Sponsor nur dann in die klinische Prüfung einbeziehen, wenn die zuständige Ethik-Kommission, die die klinische Prüfung zustimmend bewertet hat, die Einbeziehung der jeweiligen zusätzlichen Prüfstelle zustimmend bewertet. Dem Antrag auf Erteilung der zustimmenden Bewertung sind die auf die zusätzlichen Prüfstellen bezogenen Angaben nach § 7 Abs. 2 Nr. 5 und 8, Abs. 3 Nr. 4, 6 bis 8, 13, 14, 16 und 18 beizufügen. Jede Ethik-Kommission, die nach Landesrecht für einen Prüfer zuständig ist, der in einer zusätzlichen Prüfstelle für die Durchführung der klinischen Prüfung verantwortlich ist, erhält eine Kopie des ursprünglichen Antrags auf zustimmende Bewertung der klinischen Prüfung, der zustimmenden Bewertung der in Satz 1 genannten Ethik-Kommission und des Antrags auf zustimmende Bewertung der Einbeziehung der zusätzlichen Prüfstelle. Die federführende Ethik-Kommission setzt sich mit ihr ins Benehmen. Die zustimmende Bewertung gilt als erteilt, wenn die federführende Ethik-Kommission dem Sponsor nicht innerhalb von 30 Tagen nach Eingang des ordnungsgemäßen Antrags begründete Bedenken übermittelt. Die federführende Ethik-Kommission unterrichtet die zuständige Bundesoberbehörde über die Bewertung.

## § 11

### Maßnahmen zum Schutz vor unmittelbarer Gefahr

- (1) Unbeschadet des § 10 treffen der Sponsor und der Prüfer unverzüglich alle gebotenen Maßnahmen zum Schutz der betroffenen Personen vor unmittelbarer Gefahr, wenn neue Umstände die Sicherheit der betroffenen Personen beeinträchtigen können.
- (2) Bei klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln, die aus einem gentechnisch veränderten Organismus oder einer Kombination von gentechnisch veränderten Organismen bestehen oder solche enthalten, treffen der Sponsor und der Prüfer unbeschadet des § 10 alle gebotenen Maßnahmen zum Schutz der Gesundheit nicht betroffener Personen und der Umwelt.

## Abschnitt 4

### Dokumentations- und Mitteilungspflichten, Datenbanken, Inspektionen

## § 12

### Dokumentations- und Mitteilungspflichten des Prüfers

- (1) Der Prüfer hat den Sponsor unverzüglich über das Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses, ausgenommen Ereignisse, über die laut Prüfplan oder Prüferinformation nicht unverzüglich berichtet werden muss, zu unterrichten und ihm anschließend einen ausführlichen schriftlichen Bericht zu übermitteln. Personenbezogene Daten sind vor ihrer Übermittlung zu pseudonymisieren.
- (2) Über unerwünschte Ereignisse und unerwartete klinisch-diagnostische Befunde, die im Prüfplan für die Bewertung der klinischen Prüfung als entscheidend bezeichnet sind, unterrichtet der Prüfer den Sponsor innerhalb der im Prüfplan angegebenen Fristen. Absatz 1 Satz 2 gilt entsprechend.
- (3) Im Fall des Todes einer betroffenen Person übermittelt der Prüfer der zuständigen Ethik-Kommission, bei multizentrischen Studien auch der beteiligten Ethik-Kommission, der zuständigen Bundesoberbehörde sowie dem Sponsor alle für die Erfüllung ihrer Aufgaben erforderlichen zusätzlichen Auskünfte. Personenbezogene Daten sind vor ihrer Übermittlung an

den Sponsor und die zuständige Bundesoberbehörde zu pseudonymisieren, vor ihrer Übermittlung an die Ethik-Kommission sind sie zu anonymisieren.

(4) Bei klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln, die aus einem gentechnisch veränderten Organismus oder einer Kombination von gentechnisch veränderten Organismen bestehen oder solche enthalten, hat der Prüfer den Sponsor unverzüglich über Beobachtungen von in der Risikobewertung nicht vorgesehenen etwaigen schädlichen Auswirkungen auf die Gesundheit nicht betroffener Personen und die Umwelt zu unterrichten.

### § 13

#### **Dokumentations- und Mitteilungspflichten des Sponsors**

(1) Der Sponsor hat alle ihm von den Prüfern mitgeteilten unerwünschten Ereignisse ausführlich zu dokumentieren. Diese Aufzeichnungen werden der zuständigen Bundesoberbehörde und den zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten der Europäischen Union und anderer Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum, in deren Hoheitsgebiet die klinische Prüfung durchgeführt wird, auf Anforderung übermittelt. Vor der Übermittlung an die zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten der Europäischen Union und anderer Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum sind die Daten zu anonymisieren.

(2) Der Sponsor hat über jeden ihm bekannt gewordenen Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 15 Tagen nach Bekanntwerden, die zuständige Ethik-Kommission, die zuständige Bundesoberbehörde und die zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten der Europäischen Union und anderer Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum, in deren Hoheitsgebiet die klinische Prüfung durchgeführt wird, sowie die an der klinischen Prüfung beteiligten Prüfer zu unterrichten. Vor der Übermittlung an die Ethik-Kommission, die zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten der Europäischen Union und anderer Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum sowie die an der Prüfung beteiligten Prüfer sind die Daten zu anonymisieren.

(3) Der Sponsor hat bei jedem ihm bekannt gewordenen Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung, die zu einem Todesfall geführt hat oder lebensbedrohlich ist, unverzüglich, spätestens aber innerhalb von sieben Tagen nach Bekanntwerden, der zuständigen Ethik-Kommission, der zuständigen Bundesoberbehörde und den zuständigen

Behörden anderer Mitgliedstaaten der Europäischen Union und anderer Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum, in deren Hoheitsgebiet die klinische Prüfung durchgeführt wird, sowie den an der Prüfung beteiligten Prüfern alle für die Bewertung wichtigen Informationen und innerhalb von höchstens acht weiteren Tagen die weiteren relevanten Informationen zu übermitteln. Vor der Übermittlung an die Ethik-Kommission, die zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten der Europäischen Union und die an der Prüfung beteiligten Prüfer sind die Daten zu anonymisieren.

(4) Der Sponsor unterrichtet unverzüglich, spätestens aber innerhalb von 15 Tagen nach Bekanntwerden, die zuständige Bundesoberbehörde, die zuständige Ethik-Kommission und die zuständigen Behörden anderer Mitgliedsstaaten der Europäischen Union und anderer Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum, in deren Hoheitsgebiet die klinische Prüfung durchgeführt wird, über jeden Sachverhalt, der eine erneute Überprüfung der Nutzen-Risiko-Bewertung des Prüfpräparates erfordert. Hierzu gehören insbesondere

1. Einzelfallberichte von erwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen mit einem unerwarteten Ausgang,
2. eine Erhöhung der Häufigkeit erwarteter schwerwiegender Nebenwirkungen, die als klinisch relevant bewertet wird,
3. Verdachtsfälle schwerwiegender unerwarteter Nebenwirkungen, die sich ereigneten, nachdem die betroffene Person die klinische Prüfung bereits beendet hat,
4. Ereignisse im Zusammenhang mit der Studiendurchführung oder der Entwicklung des Prüfpräparates, die möglicherweise die Sicherheit der betroffenen Personen beeinträchtigen können.

(5) Sofern Maßnahmen nach § 11 ergriffen werden, unterrichtet der Sponsor unverzüglich die zuständige Bundesoberbehörde, die zuständige Ethik-Kommission und die zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten der Europäischen Union, in deren Hoheitsgebiet die klinische Prüfung durchgeführt wird, über diese sowie die sie auslösenden Umstände.

(6) Der Sponsor hat der zuständigen Ethik-Kommission, der zuständigen Bundesoberbehörde und den zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten der Europäischen Union und anderer Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum, in deren Hoheitsgebiet die klinische Prüfung durchgeführt wird, während der Dauer der Prüfung einmal jährlich oder auf Verlangen eine Liste aller während der Prüfung aufgetretenen Verdachtsfälle schwerwiegender Nebenwirkungen sowie einen Bericht über die Sicherheit der betroffenen Personen vorzulegen.

(7) Erhält der Sponsor bei klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln, die aus einem gentechnisch veränderten Organismus oder einer Kombination von gentechnisch veränderten Organismen bestehen oder solche enthalten, neue Informationen über Gefahren für die Gesundheit nicht betroffener Personen und die Umwelt, hat er diese der zuständigen Bundesoberbehörde unverzüglich mitzuteilen.

(8) Der Sponsor unterrichtet die zuständige Behörde, die zuständige Bundesoberbehörde, die zuständige Ethik-Kommission und die zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten der Europäischen Union und anderer Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum, in deren Hoheitsgebiet die klinische Prüfung durchgeführt wird, innerhalb von 90 Tagen über die Beendigung der klinischen Prüfung. Wurde die klinische Prüfung durch den Sponsor abgebrochen oder unterbrochen, erfolgt die Unterrichtung innerhalb von 15 Tagen unter Angabe der Gründe für den Abbruch oder die Unterbrechung.

(9) Der Sponsor übermittelt der zuständigen Bundesoberbehörde innerhalb eines Jahres nach Beendigung der klinischen Prüfung eine Zusammenfassung des Berichts 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 Prüfbögen nach der Beendigung oder dem Abbruch der Prüfung mindestens fünf Jahre aufbewahrt werden. Andere Vorschriften zur Aufbewahrung von medizinischen Unterlagen bleiben unberührt.

## **§ 14**

### **Mitteilungspflichten der zuständigen Bundesoberbehörde**

(1) Die zuständige Bundesoberbehörde unterrichtet die für die Überwachung zuständigen Behörden, die zuständige Ethik-Kommission sowie die Kommission der Europäischen Gemeinschaften unverzüglich und unter Angabe von Gründen über die Anordnung von Abhilfemaßnahmen nach § 42 a Abs. 5 des Arzneimittelgesetzes.

(2) Die zuständige Bundesoberbehörde übermittelt der für die Überwachung jeweils zuständigen Behörde auf Ersuchen alle hierfür benötigten Unterlagen.

(3) Die zuständige Bundesoberbehörde übermittelt Angaben an die bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur eingerichtete Europäische Datenbank für klinische Prüfungen (EudraCT-Datenbank), insbesondere

1. Angaben zum Antrag auf Genehmigung der klinischen Prüfung durch die zuständige Bundesoberbehörde,
2. Angaben zum Antrag auf zustimmende Bewertung der klinischen Prüfung durch die zuständige Ethik-Kommission,
3. Änderungen des Antrags auf Genehmigung der klinischen Prüfung nach § 9 Abs. 2 Satz 2,
4. nachträgliche Änderungen nach § 10,
5. Beendigung der klinischen Prüfung,
6. Angaben über durchgeführte Inspektionen zur Überprüfung der Übereinstimmung mit der Guten Klinischen Praxis.

Personenbezogene Daten werden nicht übermittelt.

(4) Auf Anfrage der zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten der Europäischen Union und anderer Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum, der Europäischen Arzneimittel-Agentur oder der Europäischen Kommission übermittelt die zuständige Bundesoberbehörde die Informationen nach Absatz 3, die noch nicht in die EudraCT-Datenbank eingegeben wurden. Personenbezogene Daten werden nicht übermittelt.

(5) Die zuständige Bundesoberbehörde übermittelt Angaben zu allen Verdachtsfällen unerwarteter schwerwiegender Nebenwirkungen eines Prüfpräparats unverzüglich an die bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur eingerichtete Eudravigilanz-Datenbank.

## § 15

### Inspektionen

(1) Inspektionen im Rahmen der Überwachung laufender oder bereits abgeschlossener klinischer Prüfungen werden nach § 64 Absatz 1 des Arzneimittelgesetzes durch die zuständige Behörde durchgeführt. Inspektionen zur Überprüfung der Übereinstimmung mit den Angaben aus den Unterlagen nach § 7 oder § 10 oder mit den Unterlagen nach § 22 Abs. 2 Nr. 3 des Arzneimittelgesetzes werden durch die zuständige Bundesoberbehörde durchgeführt.

(2) Die Inspektionen erfolgen im Namen der Europäischen Gemeinschaft. Ihre Ergebnisse werden von den anderen Mitgliedstaaten der Europäischen Union anerkannt. Die zuständige Behörde oder Bundesoberbehörde kann die zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten um Unterstützung bei der Durchführung von Inspektionen bitten und ihrerseits bei von diesen Behörden initiierten Inspektionen Unterstützung leisten. Absatz 1 gilt entsprechend.

(3) Vorbehaltlich der zwischen der Europäischen Union und Drittländern getroffenen Vereinbarungen kann die zuständige Bundesoberbehörde einen mit Gründen versehenen Antrag an die Europäische Kommission richten, mit dem in einem Drittland um eine Inspektion der Prüfstelle, der Einrichtungen des Sponsors oder der Einrichtungen des Herstellers gebeten wird. Betrifft die Inspektion ein Arzneimittel, für das ein Antrag auf Zulassung bei der zuständigen Bundesoberbehörde gestellt wurde, kann diese die Inspektion in dem Drittland in eigener Zuständigkeit durchführen.

(4) Betrifft die Inspektion ein Arzneimittel, das der Zulassung nach den Verfahren 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. EG Nr. L 136 S. 1) unterliegt, so unterliegt sie der Koordinierung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur; sie wird durch die zuständige Bundesoberbehörde unter Berücksichtigung der von der Europäischen Arzneimittel-Agentur festgelegten Verfahren durchgeführt.

(5) Eine erneute Inspektion ist durchzuführen, wenn sie von der Europäischen Kommission auf Ersuchen eines anderen von der klinischen Prüfung betroffenen Mitgliedstaats oder der Europäischen Arzneimittel-Agentur aus dem Grund gefordert wird, dass sich bei der Überprüfung der Einhaltung der Klinischen Prüfung Unterschiede zwischen den einzelnen Mitgliedstaaten der Europäischen Union gezeigt haben.

(6) Die von der zuständigen Behörde durchgeführte Inspektion ist nach schriftlich festgelegtem Verfahren und nach einem im voraus festgelegten Plan durchzuführen.

(7) Über das Ergebnis der Inspektion ist zeitnah ein Inspektionsbericht anzufertigen, in den alle wesentlichen Feststellungen der Inspektion, insbesondere Mängel und Beanstandungen aufzunehmen sind. Im Falle einer Inspektion nach § 64 Abs. 1 des Arzneimittelgesetzes sind im Inspektionsbericht zusätzlich Anordnungen zur Abstellung der festgestellten Mängel und Beanstandungen aufzunehmen. Der von der zuständigen Behörde erstellte Inspektionsbericht

wird der inspizierten Einrichtung und dem Sponsor mit der Aufforderung zur Abstellung der Mängel und Beanstandungen übermittelt, wobei der Schutz vertraulicher Angaben sicherzustellen ist. Der Inspektionsbericht wird auch der zuständigen Bundesoberbehörde übermittelt, soweit diese die Inspektion nicht selbst durchgeführt hat. Ergibt die Inspektion, dass die Eignung des für die Durchführung der klinischen Prüfung in einer Prüfstelle verantwortlichen Prüfers oder die Eignung der Prüfstelle nicht gegeben sind, wird der Inspektionsbericht der für diesen Prüfer zuständigen Ethik-Kommission, bei multizentrischen klinischen Prüfungen auch der federführenden Ethik-Kommission zur Verfügung gestellt. Auf begründetes Ersuchen wird der Inspektionsbericht auch der Europäischen Arzneimittel-Agentur und den zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten der Europäischen Union zur Verfügung gestellt. Die Bewertung der vom Sponsor übermittelten Antwort zur Abstellung der Mängel und Beanstandungen obliegt der zuständigen Behörde nach einem festgelegten Verfahren.

(8) Bei Gefahr im Verzug ordnet die zuständige Behörde die sofortige Unterbrechung der Prüfung an und übermittelt diese Anordnung unverzüglich dem Sponsor und der zuständigen Bundesoberbehörde. Die zuständige Bundesoberbehörde prüft die Einleitung von Maßnahmen nach § 42a des Arzneimittelgesetzes und informiert die zuständigen Behörden über die von ihr ergriffenen Maßnahmen. Die zuständige Behörde kann, soweit erforderlich, weitere Maßnahmen nach § 69 des Arzneimittelgesetzes in eigener Zuständigkeit ergreifen.

(9) Die zuständige Behörde sowie die zuständige Bundesoberbehörde müssen über ein umfassend geplantes und korrekt geführtes Qualitätssicherungssystem verfügen, das zumindest die Organisationsstrukturen, Verantwortlichkeiten und Verfahren beinhaltet. Das Qualitätssicherungssystem ist vollständig zu dokumentieren und seine Funktionstüchtigkeit zu überwachen. Das für die Durchführung der Inspektionen verantwortliche Personal muss in ausreichender Zahl zur Verfügung stehen und für seine Aufgaben qualifiziert sowie unabhängig und frei von kommerziellen, finanziellen oder anderen Zwängen sein, die seine Entscheidung beeinflussen können. Den mit der Überwachung beauftragten Personen soll Gelegenheit gegeben werden, regelmäßig an fachlichen Fortbildungsveranstaltungen teilzunehmen. Die Qualifikation des Personals ist zu überprüfen.

**Abschnitt 5**  
**Übergangs- und Schlussbestimmungen**

**§ 16**  
**Ordnungswidrigkeiten**

Ordnungswidrig im Sinne des § 97 Abs. 2 Nr. 31 des Arzneimittelgesetzes handelt, wer vorsätzlich oder fahrlässig

1. entgegen § 12 Abs. 1 Satz 1 oder Abs. 4 oder § 13 Abs. 2 Satz 1 eine Unterrichtung nicht, nicht richtig, nicht vollständig oder nicht rechtzeitig vornimmt,
2. entgegen § 13 Abs. 3 Satz 1 eine Information nicht, nicht richtig, nicht vollständig oder nicht rechtzeitig übermittelt,
3. entgegen § 13 Abs. 6 eine Liste oder einen Bericht nicht, nicht richtig, nicht vollständig oder nicht rechtzeitig vorlegt oder
4. entgegen § 13 Abs. 7 eine Mitteilung nicht, nicht richtig, nicht vollständig oder nicht rechtzeitig macht.

**§ 17**  
**Übergangsbestimmungen**

Für klinische Prüfungen von Arzneimitteln, für die vor dem [einsetzen: Tag des Inkrafttretens des Zwölften Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes] die nach § 40 Abs. 1 Satz 2 des Arzneimittelgesetzes in der bis zum [einsetzen: Tag des Inkrafttretens des 12. Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes] geltenden Fassung erforderlichen Unterlagen der für den Leiter der klinischen Prüfung zuständigen Ethik-Kommission vorgelegt worden sind, finden die Vorschriften dieser Verordnung keine Anwendung.

**§ 18**  
**Inkrafttreten**

Die Verordnung tritt am zweiten Tage nach der Verkündung in Kraft.

Der Bundesrat hat zugestimmt.

Bonn, den

Die Bundesministerin für Gesundheit und Soziale Sicherung

## **Begründung**

### **Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln**

#### **A. Allgemeiner Teil**

- I. Mit der Richtlinie 65/65/EWG des Rates vom 26. Januar 1965 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneimittel (ABl. Nr. 22 vom 9. Februar 1965, S. 369/65) wurde festgelegt, dass zusammen mit dem Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels Unterlagen über die Ergebnisse der mit dem Arzneimittel durchgeführten Versuche und klinischen Prüfungen vorzulegen sind. Einheitliche Vorschriften über die Zusammensetzung und das Format dieser Unterlagen wurden mit der Richtlinie 75/318/EWG des Rates vom 20. Mai 1975 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die analytischen, toxikologisch-pharmakologischen und ärztlichen oder klinischen Vorschriften und Nachweise über Versuche mit Arzneyspezialitäten (ABl. Nr. L 147 S. 1) erlassen. Die geltende Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (ABl. EG Nr. L 311 S. 67) schließlich sieht vor, dass alle für die Anwendung am Menschen bestimmten Arzneimittel, für die mit dem Ziel des Inverkehrbringens eine behördliche Zulassung beantragt wird und für die keine hinreichenden Erfahrungen zur Beurteilung ihrer Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vorliegen, einer klinischen Prüfung unterzogen werden müssen.

Diese Vorschriften sorgten für einen grundsätzlich einheitlichen Standard innerhalb der Europäischen Union, der der Bedeutung der klinischen Prüfung als wesentlichem Bestandteil der Arzneimittelsicherheit Rechnung trägt. Dennoch bestanden zwischen den Mitgliedstaaten weiterhin Unterschiede in den Anforderungen an die Durchführung klinischer Prüfungen, die sich ungünstig auf die Zulassungsverfahren innerhalb der Gemeinschaft auswirkten. Aus diesem Grunde wurden mit 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 (ABl. EG

Nr. L 121 S. 34) Vorschriften zur Harmonisierung der klinischen Prüfung erlassen. Mit 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. EG Nr. L 262 S. 22) wurden außerdem Bestimmungen zur Herstellung und Kennzeichnung der in den klinischen Prüfungen verwendeten Prüfpräparate verabschiedet.

Der Schutz der Umwelt und insbesondere das Risiko einer Gefährdung Dritter durch die Freisetzung gentechnisch veränderter Organismen (GVO) im Rahmen einer klinischen Prüfung unterliegen der Genehmigungspflicht entsprechend den Vorgaben der Richtlinie 2001/18/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. März 2001 über die absichtliche Freisetzung genetisch veränderter Organismen in die Umwelt und zur Aufhebung der Richtlinie 90/220/EWG des Rates (ABl. EG Nr. L 106, S.1). Mit der Umsetzung der diesbezüglichen besonderen Vorgaben der Freisetzungsrichtlinie zum Schutz der Gesundheit Dritter und der Umwelt in ihrem Wirkungsgefüge wird eine Zusammenfassung der Freisetzungsgenehmigung und der Genehmigung der klinischen Prüfung in einen Genehmigungsakt durch die zuständige Bundesoberbehörde erreicht.

Im Rahmen der klinischen Prüfung werden die zu untersuchenden Arzneimittel bei einer begrenzten Anzahl von Personen unter Einhaltung wissenschaftlicher Verfahren und Kriterien angewendet, um aussagekräftige Erkenntnisse über ihre Eignung für die Verwendung in der medizinischen Praxis zu gewinnen. Dabei sind die Grundsätze der Guten Klinischen Praxis einzuhalten, die sich auf den Schutz der Menschenrechte und der Würde des Menschen bei der Anwendung von Biologie und Medizin stützen und beispielsweise in der Deklaration von Helsinki und mit den Leitlinien der International Conference on Harmonisation (ICH) beschrieben sind. Diese Grundsätze sind mit der vorliegenden Richtlinie in das Europäische Gemeinschaftsrecht aufgenommen worden. Konkretisierungen ergeben sich aus den begleitenden ausführlichen Leitlinien der Europäischen Kommission.

- II. Die vorliegende Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen erfüllt ergänzend zum Zwölften Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes den Auftrag zur Umsetzung in nationales Recht.

Nach den Bestimmungen der Richtlinie 2001/20/EG darf eine klinische Prüfung erst dann begonnen werden, wenn sie von der Ethik-Kommission zustimmend bewertet und

von der zuständigen Bundesoberbehörde genehmigt wurde. Die Verfahren, nach denen die zustimmende Bewertung der Ethik-Kommission und die Genehmigung durch die zuständige Bundesoberbehörde zur Durchführung einer klinischen Prüfung erteilt werden, sollen einerseits die umfassende ethische und wissenschaftliche Bewertung des klinischen Prüfvorhabens erlauben, andererseits dem Sponsor eine hinreichende Planungssicherheit vermitteln. Die Verordnung legt fest, welche Unterlagen der Sponsor bei der Ethik-Kommission und der zuständigen Bundesoberbehörde im Einzelnen einzureichen hat. Für die Antragsbearbeitung durch Ethik-Kommission und Bundesoberbehörde sind Fristen vorgesehen, die nach Möglichkeit unterschritten werden sollten.

Die grundlegenden Anforderungen an die Herstellung, die Freigabe sowie die Einfuhr der Prüfpräparate sind in der Betriebsverordnung für Pharmazeutische Unternehmer geregelt. Die vorliegende Verordnung trifft ergänzende Vorschriften zur Kennzeichnung der Prüfpräparate.

Ungeachtet der Anforderungen, die an die Erstellung und Beurteilung der Anträge gestellt werden, sind die fortlaufende Dokumentation und die Bewertung von Ereignissen und Erkenntnissen unverzichtbar, insbesondere im Hinblick auf die Sicherheit der betroffenen Prüfungsteilnehmer und Prüfungsteilnehmerinnen. Die Verantwortung hierfür liegt zunächst bei Prüfer und Sponsor, die darüber hinaus verpflichtet sind, im Bedarfsfall geeignete Maßnahmen zur Risiko- oder Gefahrenabwehr zu treffen. Der Sponsor hat ferner je nach Einzelfall die Verpflichtung, zuständige Behörden und Ethik-Kommissionen zu informieren.

Von der zuständigen Landesbehörde und der zuständigen Bundesoberbehörde ist durch Inspektionen zu überprüfen, ob im Rahmen einer klinischen Prüfung die Bestimmungen zur Guten Klinischen Praxis und zur Guten Herstellungspraxis eingehalten werden. Die an der Bewertung von Sicherheitsaspekten beteiligten Stellen sollen umgehend über alle Ereignisse oder Erkenntnisse informiert werden, die Maßnahmen zum Schutz der Prüfungsteilnehmer und Prüfungsteilnehmerinnen erforderlich machen können.

In die bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur vorgesehenen Datenbanken EudraCT und Eudravigilanz werden von den Bundesoberbehörden ebenso wie von den zuständigen Behörden anderer Mitgliedsstaaten Daten zu den klinischen Prüfungen eingegeben, die von diesen Behörden, der Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln und der Europäischen Kommission wiederum abgerufen werden können. EudraCT

enthält Informationen über die klinischen Prüfungen, Eudravigilanz über Nebenwirkungen von Prüfpräparaten.

### III. Preiswirkung

Auswirkungen dieses Gesetzes auf Systeme der sozialen Sicherung oder auf die Löhne bestehen nicht.

Für pharmazeutische Unternehmer entstehen durch die weitergehenden Verpflichtungen bei der Anzeige und Genehmigung von klinischen Prüfungen zusätzliche Kosten, die die Kostenaussage zum 12. AMG-ÄndG bereits berücksichtigt.

Kostenüberwälzungen, die zu einer nicht quantifizierbaren Erhöhung von Einzelpreisen führen, können nicht ausgeschlossen werden. Unmittelbare Auswirkungen auf das Preisniveau, insbesondere auf das Verbraucherpreisniveau, sind aber nicht zu erwarten.

### IV. Die vorliegende Verordnung gliedert sich in folgende Abschnitte:

1. Allgemeine Vorschriften,
2. Anforderungen an Prüfpräparate,
3. Genehmigung durch die Bundesoberbehörde und Bewertung durch die Ethik-Kommission,
4. Dokumentations- und Mitteilungspflichten, Datenbanken und Inspektionen,
5. Übergangs- und Schlussbestimmungen.

## **B. Besonderer Teil**

### **Abschnitt 1**

#### **Allgemeine Vorschriften**

##### **Zu § 1**

##### **Zweck der Verordnung**

##### **Zu Absatz 1**

Zweck dieser Verordnung ist, sicherzustellen, dass bei der Durchführung klinischer Prüfungen im Sinne von § 4 Abs. 23 des Arzneimittelgesetzes von Humanarzneimitteln die Regeln der Guten Klinischen Praxis beachtet werden, so dass der Schutz der Teilnehmer und Teilnehmerinnen an einer Prüfung zu jedem Zeitpunkt nach dem Stand der Erkenntnis sichergestellt ist. Für alle Beteiligten sollen eindeutige, transparente Verantwortlichkeiten und Verfahren festgelegt werden. Berichterstattung bedeutet, dass den Prüfern, den Sponsoren und den zuständigen Behörden bestimmte Pflichten zur Weitergabe von Information auferlegt werden. Damit wird unter anderem dazu beigetragen, dass klinische Prüfungen von Arzneimitteln nicht unnötigerweise wiederholt werden und unverträglich risikobehaftete Prüfungen von Arzneimitteln unterbleiben. Die Ergebnisse der klinischen Prüfung müssen wissenschaftlich fundiert und nachvollziehbar sein.

##### **Zu Absatz 2**

In Absatz 2 wird darauf hingewiesen, dass Zweck der Verordnung auch der Schutz der Gesundheit nicht betroffener Personen und der Umwelt ist, wenn das in der klinischen Prüfung eingesetzte Arzneimittel aus einem gentechnisch veränderten Organismus im Sinne des Gentechnikgesetzes oder einer Kombination gentechnisch veränderter Organismen besteht oder solche enthält. Damit wird dem Vorsorgegrundsatz im Sinne des Artikels 1 Abs. 1, 4 Abs. 1 und Erwägungsgrund 8 der Richtlinie 2001/18/EG Rechnung getragen.

## **Zu § 2**

### **Anwendungsbereich**

Die Vorschrift stellt klar, dass sich der Verordnungszweck nach § 1 auf alle Aspekte bzw. Verfahren einer klinischen Prüfung erstreckt.

## **Zu § 3**

### **Begriffsbestimmungen**

#### **Zu Absatz 1**

Der Begriff der klinischen Prüfung selbst ist im Arzneimittelgesetz definiert. Die Vorschrift erläutert ergänzend den Begriff der multizentrischen klinischen Prüfung, an die die Verordnung besondere Verfahrensvorschriften knüpft.

#### **Zu Absatz 2**

Die Definition des Prüfplans entspricht Artikel 2 Buchstabe h) der Richtlinie 2001/20/EG, hierbei ist der Begriff „Planung“ im Sinne eines Studiendesigns zu verstehen.

#### **Zu Absatz 3**

Die Definition des Prüfpräparats umfasst alle zugelassenen und nicht zugelassenen Arzneimittel, die im Rahmen einer klinischen Prüfung ausschließlich zur Erreichung eines der in § 4 Abs. 23 des Arzneimittelgesetzes genannten Prüfungsziele eingesetzt werden. Sowohl das eigentliche, zu prüfende Präparat, das betroffenen Personen verabreicht wird, als auch das den Teilnehmern und Teilnehmerinnen einer Kontrollgruppe gegebene Vergleichspräparat ist Prüfpräparat im Sinne der Definition. Nicht erfasst sind Arzneimittel, die bei den betroffenen Personen aus anderen Gründen angewendet werden, d.h. bei diesen auch dann zur Anwendung kämen, wenn sie nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

#### **Zu Absatz 4**

Die Definition der Prüferinformation umfasst die nichtklinischen und klinischen Erkenntnisse über die verwendeten Prüfpräparate, die der Sponsor dem Prüfer zur Verfügung stellt. Dem

Prüfer wird dadurch unter anderem eine Einschätzung der zu erwartenden Wirkungen und Nebenwirkungen dieser Präparate im Rahmen der klinischen Prüfung ermöglicht.

#### **Zu Absatz 5**

Die Vorschrift stellt klar, dass die von der zuständigen Behörde oder Bundesoberbehörde durchgeführte Inspektion einer klinischen Prüfung alle Einrichtungen und Unterlagen betreffen kann, die für die Durchführung der klinischen Prüfung und deren Dokumentation von Bedeutung sein können.

#### **Zu den Absätzen 6-9**

Die Absätze 6 bis 9 definieren die unerwünschten Vorkommnisse, die während einer klinischen Prüfung auftreten können, im Hinblick auf die unterschiedlichen Meldepflichten.

#### **Zu Absatz 10 und 11**

Die Definitionen gehen zurück auf Artikel 2 Nr. 7 und 8 der Richtlinie 2003/94/EG.

### **Abschnitt 2**

#### **Anforderungen an Prüfpräparate**

#### **Zu § 4**

##### **Herstellung und Einfuhr**

#### **Zu Absatz 1**

In Absatz 1 wird auf die Regelungen der Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer (PharmBetrV) hingewiesen, die für alle Betriebe, Einrichtungen oder Personen gelten, soweit sie Prüfpräparate (oder andere Arzneimittel, bestimmte Wirkstoffe oder Stoffe) gewerbsmäßig oder berufsmäßig herstellen, prüfen, lagern, verpacken, in den Verkehr bringen oder einführen. Die Kennzeichnung der Prüfpräparate ist abweichend von den sonstigen Vorschriften der PharmBetrV in § 5 dieser Verordnung geregelt. Für die Herstellung und Einfuhr von Prüfpräparaten ist eine Erlaubnis nach § 13 und § 72 des Arzneimittelgesetzes erforderlich.

### **Zu Absatz 2**

Hier wird die umfassende Verantwortung des Sponsors hinsichtlich der an die Herstellung und Prüfung der Prüfpräparate anzulegenden Maßstäbe hervorgehoben. Bei in der EU zugelassenen Arzneimitteln wird sich der Sponsor auf die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers verlassen können.

### **Zu § 5**

#### **Kennzeichnung von Prüfpräparaten**

Das 12. Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes nimmt Prüfpräparate von den Kennzeichnungsbestimmungen des § 10 des Arzneimittelgesetzes aus. Es ist daher erforderlich, die Anforderungen an die Kennzeichnung von Prüfpräparaten separat zu regeln. Unter dem Begriff Kennzeichnung werden Angaben auf dem Behältnis selbst, auf den äußeren Umhüllungen oder in einem Begleitdokument verstanden. Die Festlegungen zur Kennzeichnung erfolgen unter Bezugnahme auf die detaillierten Kennzeichnungsvorschläge des Anhangs 13 zum EU-GMP-Leitfaden, soweit es sich nicht um zugelassene Arzneimittel handelt. Damit sollen gleiche Anforderungen an die Kennzeichnung klinischer Prüfpräparate in der EU geschaffen und insbesondere EU-weite multizentrische Prüfungen erleichtert werden. Von einer zusätzlichen Kennzeichnung zugelassener Prüfpräparate kann unter den Voraussetzungen des Absatz 8 Abstand genommen werden.

### **Zu Absatz 1**

Mit Absatz 1 wird auf die besondere Bedeutung der Kennzeichnung für die Prüfpräparate hingewiesen. Er entspricht Artikel 15 der Richtlinie 2003/94/EG.

### **Zu Absatz 2**

In Absatz 2 werden die Einzelheiten zur Kennzeichnung von Prüfpräparaten festgelegt, die sich am Anhang 13 zum EU-GMP-Leitfaden orientieren. Von den Vorgaben kann in begründeten Fällen abgewichen werden. Die Forderung, dass die Angaben in deutscher Sprache zu machen sind, geht auf Artikel 14 der Richtlinie 2001/20/EG und Nummer 28 des Anhangs 13 zum EU-GMP-Leitfaden zurück. Von der Möglichkeit einer Angabe des Datums der Nachtestung (Abs. 2

Nr. 9) dürfte insbesondere bei Prüfpräparaten biologischen Ursprungs kaum Gebrauch gemacht werden können, da deren Qualität nicht ausschließlich von der Endkontrolle bestimmt wird.

#### **Zu Absätzen 3 bis 5**

In Absatz 3 werden Erleichterungen für die Kennzeichnung des Behältnisses angegeben, solange dieses nicht von der äußeren Umhüllung separiert wird. In den Absätzen 4 und 5 werden Ausnahmen von den Kennzeichnungsvorschriften für Blister und für kleine Behältnisse festgelegt, wenn die vorgeschriebenen Angaben aus Platzgründen nicht angebracht werden können. Dabei wird der Begriff „kleine Behältnisse“ konkretisiert.

#### **Zu Absatz 6**

Absatz 6 entspricht § 10 Abs. 1 Satz 2 und 3 des Arzneimittelgesetzes. Der Hinweis, dass die Angaben zusätzlich auch in anderen Sprachen gemacht werden können, entspricht Anhang 13 Nr. 28 zum EU-GMP-Leitfaden. Zu den weiteren Angaben, die zulässig sind, gehören auch z.B. Symbole oder Piktogramme, die die schriftlichen Angaben verdeutlichen sollen.

#### **Zu Absatz 7**

In Einzelfällen kann es für sinnvoll erachtet werden, die ursprünglich festgelegte Haltbarkeit der Prüfpräparate zu verlängern, wenn neu gewonnene Erkenntnisse aus entsprechenden Stabilitätsprüfungen vorliegen. Absatz 7 trägt dem Rechnung.

#### **Zu Absatz 8**

Hier wird die im Erwägungsgrund 14 bzw. Artikel 14 der Richtlinie 2001/20/EG erläuterte Möglichkeit umgesetzt, in begründeten Fällen Arzneimittel, die zugelassen sind und als Prüfpräparate ohne zusätzliche Herstellungsmaßnahmen eingesetzt werden sollen, einer vereinfachten Kennzeichnung zu unterwerfen oder auf eine besondere Kennzeichnung ganz zu verzichten. Die in Absatz 1 geforderte Identifizierung und Rückverfolgbarkeit der klinischen Prüfung kann auch durch ein Begleitdokument sichergestellt werden.

**Zu § 6**

**Entblindung in Notfallsituationen und Rücknahme**

Die Verblindung von Prüfpräparaten darf sich nicht nachteilig auf die Sicherheit der betroffenen Personen auswirken, insbesondere darf sie nicht dazu führen, dass eine rasche Identifizierung und Rücknahme von Prüfpräparaten in Notfällen erschwert oder unmöglich gemacht wird. Deshalb wird der Sponsor verpflichtet, bei Verwendung verblindeter Prüfpräparate durch ein vorab zu etablierendes System dafür Sorge zu tragen, dass die Verblindung unverzüglich aufgehoben und die weitere Anwendung der Prüfpräparate vermieden werden kann, spezifische weitere Maßnahmen ergriffen und die Prüfpräparate gegebenenfalls zurückgeholt werden können.

**Abschnitt 3**

**Genehmigung durch die Bundesoberbehörde und Bewertung durch die Ethik-Kommission**

**Zu § 7**

**Antragstellung**

**Zu Absatz 1**

Absatz 1 regelt die Form der Antragstellung und nennt die Adressaten des Antrags auf zustimmende Bewertung (zuständige Ethik-Kommission) und auf Genehmigung der klinischen Prüfung (zuständige Bundesoberbehörde). Bei multizentrischen klinischen Prüfungen mit Beteiligung von mehr als einer Prüfstelle im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes setzt sich die federführende Ethik-Kommission mit den weiteren nach Landesrecht für einen Prüfer zuständigen Ethik-Kommissionen ins Benehmen. Diese weiteren zu beteiligenden Ethik-Kommissionen erhalten zeitgleich eine Kopie des Antrags auf zustimmende Bewertung der klinischen Prüfung.

**Zu den Absätzen 2 bis 4**

In den Absätzen 2 bis 4 wird der Umfang der im Rahmen des Antrags auf Genehmigung einer klinischen Prüfung bei der Ethik-Kommission bzw. der zuständigen Bundesoberbehörde einzureichenden Unterlagen bestimmt. Absatz 2 nennt diejenigen Unterlagen, die sowohl der zu-

ständigen Bundesoberbehörde als auch der zuständigen Ethik-Kommission vorgelegt werden müssen. Die Absätze 3 und 4 nennen jeweils die Unterlagen, die allein für die Ethik-Kommission oder die zuständige Bundesoberbehörde bestimmt sind. Wenn der Prüfplan in englischer Sprache vorgelegt wird, ist der Ethik-Kommission nach Abs. 3 Nr. 19 zusätzlich eine Zusammenfassung seiner wesentlichen Inhalte in deutscher Sprache zu übermitteln, die einen Überblick über die klinische Prüfung erlaubt. Hierzu gehört eine Kurzdarstellung der Ziele und des Aufbaus der Studie, Angaben zum Prüfpräparat, Ein- Ausschluss- und Abbruchkriterien, vorgesehene Untersuchungsmethoden und Endpunkt der klinischen Prüfung. Die Bewertung und Abwägung nach Absatz 3 Nr. 2 ist nicht auf die vorhersehbaren Risiken und Nachteile der Prüfpräparate beschränkt, sondern soll auch die zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit eingesetzten Untersuchungsmethoden mit einbeziehen. Absatz 3 Nr. 6 und 8 verlangen Angaben zur Qualifikation der Prüfer und der Eignung der Prüfstelle. Dabei wird insbesondere auf das Vorhandensein spezieller Mittel und Kenntnisse des Personals, z.B. im Umgang mit Arzneimitteln, die aus einem gentechnisch veränderten Organismus oder einer Kombination von gentechnisch veränderten Organismen bestehen oder solche enthalten, geachtet. In Absatz 4 Nr. 3 werden die Anhänge II und III der Freisetzungsrichtlinie für Prüfpräparate, die aus einem gentechnisch veränderten Organismus oder einer Kombination von gentechnisch veränderten Organismen bestehen oder solche enthalten, verbindlich in Bezug genommen. Sie gehören zum Prüfungsumfang bei der Entscheidung über die Genehmigung. Bei diesen Prüfpräparaten werden nur die nach Artikel 4 Abs. 2 Satz 3 und 4 der Richtlinie 2001/18/EG zugelassenen Antibiotikaresistenzmarkergene verwendet.

#### **Zu den Absätzen 5 bis 7**

Die Absätze 5 bis 7 enthalten Sonderregelungen, nach denen der Umfang der nach § 5 Abs. 4 Nr. 1 der zuständigen Bundesoberbehörde vorzulegenden Unterlagen zum Prüfpräparat reduziert werden kann. Der Begriff der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ entstammt der Gesetzgebung der Europäischen Union. Zur Verdeutlichung der Herkunft des Begriffs wurde die Abkürzung SmPC (Summary of Product Characteristics) hinzugefügt, die in den meist englischsprachigen Leitlinien der Europäischen Union gebräuchlich ist.

## **Zu § 8**

### **Bewertung durch die Ethik-Kommission**

#### **Zu Absatz 1**

Die zuständige Ethik-Kommission prüft den Antrag nach seinem Eingang zunächst auf seine Ordnungsmäßigkeit bzw. Vollständigkeit. Stellt die Ethik-Kommission fest, dass der Antrag nicht ordnungsgemäß, insbesondere unvollständig ist und das Fehlen notwendiger Antragsbestandteile nicht begründet ist, teilt sie dem Sponsor die festgestellten Mängel mit. Binnen einer Frist von 14 Kalendertagen hat der Sponsor Gelegenheit, die Mängel zu beheben. Liegen nach Ablauf der Frist die notwendigen Unterlagen noch immer nicht vollständig vor und hat der Sponsor auch keine Begründung dafür abgegeben, aus welchem Grund auf bestimmte Unterlagen verzichtet werden kann, wird die Ethik-Kommission eine zustimmende Bewertung nach § 42 Abs. 1 Satz 7 Nr. 1 des Arzneimittelgesetzes versagen.

#### **Zu Absatz 2**

Die Bearbeitung und Bescheidung von Anträgen auf Bewertung durch die Ethik-Kommission erfolgt so schnell wie möglich, in jedem Falle aber innerhalb der im Arzneimittelgesetz geregelten Frist von 60 Kalendertagen. Während der Prüfung nach Beginn der 60-Tages-Frist ist es nur einmalig zulässig, dass die Ethik-Kommission zusätzliche Informationen beim Sponsor nachfordert. Bis zum Eingang dieser Angaben wird der Fristlauf gehemmt. Die dem Sponsor zu übermittelnde Entscheidung bringt die Ethik-Kommission auch der zuständigen Bundesoberbehörde zur Kenntnis.

#### **Zu Absatz 3**

Bei Prüfungen, die nur in einer einzigen Prüfeinrichtung durchgeführt werden, ist der Prüfaufwand erfahrungsgemäß geringer als bei multizentrischen klinischen Prüfungen und es entfällt die Abstimmung mit weiteren Ethik-Kommissionen, so dass hier die Bearbeitung durch die Ethik-Kommission schon in 30 Kalendertagen abgeschlossen werden kann. Typischerweise trifft dies auf klinische Prüfungen der Phase I zu. Häufig bauen klinische Prüfungen dieser Art als Bestandteil eines Entwicklungsprogramms auf den Ergebnissen der jeweils vorhergehenden klinischen Prüfung auf. Der für die Ethik-Kommission hinsichtlich dieser Folgestudien weiter verringerte Prüfaufwand rechtfertigt es, für die entsprechende Bearbeitung durch die Ethik-Kommission eine Frist von 14 Kalendertagen vorzusehen. Voraussetzung ist, dass der Folge-

antrag bei derselben Ethik-Kommission eingereicht wird, die den Ausgangsantrag bewertet hat. In jedem Fall hat die Ethik-Kommission pro klinischer Prüfung einmalig die Möglichkeit, zusätzliche Angaben bei Hemmung der jeweils anzuwendenden Frist vom Antragsteller anzufordern.

#### **Zu Absatz 4**

Die Beurteilung von Anträgen der hier genannten Arzneimittel kann aufgrund von deren besonderer Komplexität und des Fehlens hinreichender Erfahrungen in Einzelfällen besonders aufwendig sein. Um die sorgfältige Bearbeitung nicht durch zu hohen Zeitdruck zu gefährden, wird hier der Ethik-Kommission die deutlich längere Frist von höchstens 90 Kalendertagen zur Abgabe ihrer Bewertung eingeräumt. Diese Frist verdoppelt sich, wenn die Ethik-Kommission das ergänzende Votum einer anderen sachkundigen Stelle benötigt, z.B. nach § 42 Abs. 1 Satz 6 des Arzneimittelgesetzes Sachverständige beizuziehen oder ein Gutachten anzufordern hat.

#### **Zu Absatz 5**

In Absatz 5 wird das Abstimmungsverfahren der an der Bearbeitung eines Antrags auf zustimmende Bewertung einer multizentrischen klinischen Prüfung beteiligten Ethik-Kommissionen erläutert. Die nach § 42 Abs. 1 Satz 1 oder 2 des Arzneimittelgesetzes zuständige Ethik-Kommission ist federführend und verantwortlich für die Prüfung aller Bestandteile des Antrags, insbesondere des Prüfplans. Die anderen beteiligten Ethik-Kommissionen prüfen die Eignung des Prüfers, für den sie jeweils zuständig sind, und die örtlichen Gegebenheiten der Prüfstelle.

#### **Zu § 9**

##### **Genehmigung durch die zuständige Bundesoberbehörde**

#### **Zu Absatz 1**

Die zuständige Bundesoberbehörde prüft zunächst, ob der vom Sponsor eingereichte Antrag den Anforderungen an einen ordnungsgemäßen Genehmigungsantrag entspricht. Dabei handelt es sich im Wesentlichen um eine Prüfung auf Vollständigkeit, die innerhalb weniger Tage durchzuführen ist. Stellt die Behörde fest, dass der Antrag unvollständig ist und das Fehlen notwendiger Antragsbestandteile nicht begründet ist, gibt sie dem Sponsor einmalig Gelegenheit, binnen einer Frist von 14 Kalendertagen die fehlenden Antragsbestandteile oder eine plausible wissenschaftliche Begründung für ihr Fehlen einzureichen.

### **Zu Absatz 2**

Grundsätzlich erfolgt die Prüfung und Entscheidung über Anträge auf Genehmigung einer klinischen Prüfung durch die zuständige Bundesoberbehörde so schnell wie möglich, in jedem Falle aber innerhalb der im Arzneimittelgesetz festgelegten Frist von 30, bei besonderen Arzneimitteln 60 Kalendertagen ab Eingang der erforderlichen Antragsunterlagen. Bei Beanstandungen wird die zuständige Bundesoberbehörde dem Sponsor mit Gründen versehene Einwände übermitteln und ihm Gelegenheit geben, die endgültige Ablehnung seines Antrages durch Einreichung eines geänderten Antrages abzuwenden, der die Einwände der zuständigen Bundesoberbehörde berücksichtigt. Die für die Einreichung des geänderten Antrags vorgesehene Frist von höchstens 90 Kalendertagen wird als ausreichend betrachtet, um hier in Frage kommende Änderungen des Antrags vorzunehmen. Die abschließende Äußerung der Behörde soll möglichst umgehend erfolgen, so dass auch insoweit die festgelegte kurze Frist von 15 Kalendertagen, bei den genannten besonderen Arzneimitteln von 30 Kalendertagen, angebracht erscheint.

### **Zu Absatz 3**

Klinische Prüfungen der Phase I, die Bestandteil eines Entwicklungsprogramms sind und auf vorausgehenden, bereits genehmigten klinischen Prüfungen desselben Entwicklungsprogramms aufbauen, ohne dass sich bei den Angaben über Qualität und Herstellung des Prüfpräparates und über die Ergebnisse der pharmakologisch-toxikologischen Prüfungen Änderungen ergeben haben, verursachen einen verringerten Prüfungsaufwand. Die Frist für die Genehmigung solcher Prüfungen wird deshalb auf 14 Kalendertage reduziert.

### **Zu Absatz 4**

Die Vorschrift stellt im Hinblick auf klinische Prüfungen besonders innovativer Arzneimittel die Übereinstimmung mit den Bearbeitungsfristen der Ethik-Kommission her. Bei Prüfpräparaten, die aus einem gentechnisch veränderten Organismus oder einer Kombination von gentechnisch veränderten Organismen bestehen oder solche enthalten, wird den Risiken, die von diesen für die Umwelt und insbesondere für Dritte ausgehen, Rechnung getragen. Es entspräche nicht den zwingenden Anforderungen in § 40 Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 AMG, nach denen die Bewertung des vorhersehbaren Nutzen-Risiko-Verhältnisses eines Arzneimittels ärztlich vertretbar sein muss, wenn bei der klinischen Prüfung eines gentechnisch veränderten Organismus die Verbreitung von Infektionen in Kauf genommen würde. In Absatz 4 wird deutlich gemacht, dass die Genehmigungsverfahren hinsichtlich der Voraussetzungen der Guten Klinischen Praxis und

der Freisetzungsrichtlinie bei vollem Prüfumfang in einem Verfahren konzentriert werden, an dem das Bundesamt für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit als Benehmensbehörde beteiligt wird. Die Vorschriften zum Verfahrensablauf in Artikel 6 ff. der Freisetzungsrichtlinie sind sinngemäß deckungsgleich mit denen der GCP Verordnung. Die Genehmigung umfasst nicht das Inverkehrbringen von Material, das aus einer klinischen Prüfung mit Arzneimitteln stammt, die aus einem gentechnisch veränderten Organismus oder einer Kombination von gentechnisch veränderten Organismen bestehen oder solche enthalten. Insofern können Genehmigungserfordernisse nach anderen Gesetzen einschlägig sein.

#### **Zu Absatz 5**

In Absatz 5 wird klargestellt, dass die Bundesoberbehörde Inspektionen in den genannten Einrichtungen durchführen kann, wenn sie weitere Erkenntnisse für ihre Entscheidung zur Genehmigung der klinischen Prüfung benötigt.

#### **Zu § 10**

##### **Nachträgliche Änderungen**

#### **Zu Absatz 1**

Die Ethik-Kommission und die zuständige Bundesoberbehörde bestätigen mit einer zustimmenden Entscheidung zum Genehmigungsantrag insbesondere, dass sie anhand der im Rahmen des Antrags eingereichten Unterlagen zu dem Schluss gekommen sind, dass der Nutzen der klinischen Prüfung die mit ihrer Durchführung möglicherweise verbundenen Risiken überwiegt und dass die Auswertung der im Rahmen der klinischen Prüfung erzielten Ergebnisse eine wissenschaftlich fundierte Gesamtbewertung des zu testenden Arzneimittels erlauben wird. Die unter den Nummern 1 bis 5 aufgeführten, nachträglichen Änderungen des Prüfplans können grundsätzlich geeignet sein, die Entscheidung der Ethik-Kommission oder der zuständigen Bundesoberbehörde in Frage zu stellen. Falls der Sponsor die Vornahme solcher Änderungen beabsichtigt, bedürfen diese der Genehmigung durch die zuständige Bundesoberbehörde und einer zustimmenden Bewertung der Ethik-Kommission, die auf begründeten Antrag erteilt wird.

#### **Zu Absatz 2**

Die Ethik-Kommission entscheidet über den Änderungsantrag des Sponsors und übermittelt ihm ihre Bewertung innerhalb einer Frist von höchstens 20 Kalendertagen. Diese Frist berück-

sichtigt das Verhältnis des möglicherweise entstehenden Prüfungsaufwands zum Aufwand der Prüfung des vollständigen Antrags. Bei den in Satz 3 genannten Arzneimitteln ist regelmäßig von einem höheren Aufwand der Bearbeitung auszugehen, so dass für diese eine längere Frist von 35 Kalendertagen bestimmt wird.

### **Zu Absatz 3**

Für das Änderungsverfahren bei der zuständigen Bundesoberbehörde wird eine implizite Genehmigung nach Ablauf einer Frist von 20 Kalendertagen, bei den genannten besonderen Arzneimitteln von 35 Kalendertagen festgesetzt. Die Bundesoberbehörde kann den Sponsor auffordern, den Änderungsantrag zu modifizieren.

### **Zu Absatz 4**

Die Vorschrift regelt das Verfahren bei Einbeziehung zusätzlicher Prüfstellen, ohne dass weitere Veränderungen, etwa am Prüfplan oder am Prüfpräparat vorgenommen werden. Besteht die Änderung gegenüber der ursprünglich genehmigten und zustimmend bewerteten klinischen Prüfung lediglich in einer Einbeziehung zusätzlicher Prüfstellen, ohne dass weitere Änderungen mit möglichen Auswirkungen im Sinne des Absatzes 1 vorgenommen werden, so genügt die zustimmende Bewertung der federführenden Ethik-Kommission, die sich mit der oder den zusätzlich zu beteiligenden Ethik-Kommissionen ins Benehmen setzt. Es wird eine implizite Genehmigung nach Ablauf einer Frist von 30 Kalendertagen geregelt. Die zuständige Bundesoberbehörde erhält Kenntnis von der getroffenen Entscheidung.

## **Zu § 11**

### **Maßnahmen zum Schutz vor unmittelbarer Gefahr**

#### **Zu Absatz 1**

Soweit Umstände bekannt werden, die zu Zweifeln an der Sicherheit der betroffenen Personen Anlass geben, gehört es zu den Pflichten des Prüfers und des Sponsors, zu prüfen, ob und ggf. welche Maßnahmen zur Abwehr konkreter Gefahren für die betroffenen Personen zu ergreifen sind, und trifft dies zu, solche Maßnahmen dann auch unverzüglich durchzuführen. Der Sponsor ist ferner verpflichtet, die in § 13 Absatz 4 genannten Stellen zu informieren. Diese werden dadurch insbesondere in die Lage versetzt, je nach Erfordernis gleichartige Maßnahmen in an-

deren Prüfeinrichtungen oder zusätzliche Maßnahmen anzuordnen. Die Genehmigungspflicht für wesentliche Änderungen nach § 10 bleibt unberührt.

## **Zu Absatz 2**

Bei klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln, die aus einem gentechnisch veränderten Organismus oder einer Kombination von gentechnisch veränderten Organismen bestehen oder solche enthalten, können besondere Maßnahmen zum Schutz der Gesundheit nicht betroffener Personen und der Umwelt angezeigt sein. Die Durchführung dieser Maßnahmen liegt in der Verantwortung des Sponsors und des Prüfers.

## **Abschnitt 4**

### **Dokumentations- und Mitteilungspflichten, Datenbanken, Überwachung**

#### **Zu § 12**

#### **Dokumentations- und Mitteilungspflichten des Prüfers**

Für gewöhnlich erhält der Prüfer als Erster Kenntnis von aufgetretenen unerwünschten Ereignissen oder unerwarteten klinisch-diagnostischen Befunden. Er ist verpflichtet, den Sponsor zu informieren und auf Anfrage auch anderen Stellen, die die Notwendigkeit eigener Maßnahmen zu prüfen haben, weitere Auskünfte auf Anfrage zu erteilen. Im Prüfplan können bestimmte Fristen hinsichtlich der Mitteilung unerwünschter Ereignisse festgelegt sein. Grundsätzlich sind alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse unverzüglich zu melden, wenn nicht eine Ausnahme im Prüfplan oder in der Prüferinformation festgelegt ist. Nach Absatz 4 informiert der Prüfer bei klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln, die aus einem gentechnisch veränderten Organismus oder einer Kombination von gentechnisch veränderten Organismen bestehen oder solche enthalten, den Sponsor auch über Beobachtungen etwaiger schädlicher Auswirkungen auf die Gesundheit nicht betroffener Personen und die Umwelt.

## **Zu § 13**

### **Dokumentations- und Mitteilungspflichten des Sponsors**

#### **Zu den Absätzen 1 bis 4**

Die Vorschriften beschreiben die Verpflichtung des Sponsors zur Dokumentation und Berichterstattung über unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende Nebenwirkungen und sonstige Sachverhalte, die geeignet sein können, eine erneute Überprüfung der Nutzen-Risiko-Bewertung des Prüfpräparates erforderlich zu machen. Er hat hierüber lückenlos Buch zu führen, auch soweit über einen Kausalzusammenhang zwischen einem unerwünschten Ereignis und einer Arzneimittelnebenwirkung zunächst nur Mutmaßungen angestellt werden konnten. Mit den Vorschriften wird darüber hinaus sichergestellt, dass den Personen und Stellen, die Verantwortung im Zusammenhang mit der Durchführung einer klinischen Prüfung tragen, alle wesentlichen Pharmakovigilanzdaten zugehen, die sie auch für die Beurteilung eigenen Handlungsbedarfs benötigen. Die in Absatz 4 genannte Notwendigkeit der Mitteilung weiterer Sachverhalte ergibt sich aus Punkt 6.3.1.1.2 der ausführlichen Anleitungen gemäß Artikel 18 der Richtlinie 2001/20/EG.

#### **Zu Absatz 5**

Die hier getroffene Mitteilungspflicht dient dem Ziel, Maßnahmen, die zum Schutz vor unmittelbarer Gefahr gemäß § 11 ergriffen werden, über den Weg der Bundesoberbehörden, Ethik-Kommissionen und gegebenenfalls Behörden anderer Mitgliedstaaten auch in anderen Prüfstellen zu ermöglichen, in denen sich die Gefahrenlage eventuell noch nicht wahrnehmbar konkretisiert hat.

#### **Zu Absatz 6**

Mit der hier vorgesehenen jährlichen Berichtspflicht fällt dem Sponsor die Aufgabe zu, sich mit den über einen vorgegebenen Zeitraum ihm bekanntgewordenen Verdachtsfällen schwerwiegender Nebenwirkungen in einem größeren Zusammenhang zu befassen und sich mit der Frage einer kausalen Beziehung zwischen dem eingesetzten Prüfpräparat und den beobachteten Nebenwirkungen intensiver auseinanderzusetzen. Die Berichtspflicht besteht auf Verlangen der aufgeführten Stellen entsprechend Punkt 6.3.2 der ausführlichen Anleitungen gemäß Artikel 18 der Richtlinie 2001/20/EG auch außerhalb des Jahresrhythmus.

#### **Zu Absatz 7**

Bei klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln, die aus einem gentechnisch veränderten Organismus oder einer Kombination von gentechnisch veränderten Organismen bestehen oder solche enthalten, informiert der Sponsor die zuständige Bundesoberbehörde auch über Beobachtungen etwaiger schädlicher Wirkungen auf die Gesundheit nicht betroffener Personen und die Umwelt.

#### **Zu Absatz 8**

Die zuständigen Behörden, Bundesoberbehörden und Ethik-Kommissionen sollen einen möglichst aktuellen Überblick über die in ihrem Zuständigkeitsbereich durchgeführten klinischen Prüfungen behalten und daher auch über die Beendigung einer solchen Prüfung informiert werden. Das Ende einer klinischen Prüfung wird im Prüfplan definiert. Die Information über eine nicht planmäßige Prüfungsbeendigung und deren Gründe ist innerhalb einer kurzen Frist zu liefern, damit z.B. Nachfragen der Behörden noch auf aktueller Grundlage beantwortet werden können.

#### **Zu Absatz 9**

Die Vorschrift sorgt für eine umfassende Kenntnis der zuständigen Bundesoberbehörde über den Ablauf und die Ergebnisse der klinischen Prüfung. Dies dient unter anderem als Grundlage für die Einschätzung, ob eine zur Genehmigung beantragte klinische Prüfung bereits an anderer Stelle in vergleichbarer Form stattgefunden hat.

#### **Zu Absatz 10**

In Absatz 10 werden die Pflichten des Sponsors hinsichtlich der Aufbewahrung der wesentlichen Unterlagen der klinischen Prüfung geregelt. Insbesondere die Aufbewahrung der Rohdaten dient zum Schutz der betroffenen Personen und zum Nachweis der Glaubwürdigkeit und Nachvollziehbarkeit der Ergebnisse einer klinischen Prüfung. Für Unterlagen zur klinischen Prüfung, die geeignet sein können, in ein Zulassungsverfahren einzugehen, sind die Aufbewahrungsfristen des Anhangs I der Richtlinie 2001/83/EG sicherzustellen.

## **Zu § 14**

### **Mitteilungspflichten der zuständigen Bundesoberbehörde**

#### **Zu Absatz 1**

In Absatz 1 wird der zuständigen Bundesoberbehörde über die in § 42 Abs. 5 des Arzneimittelgesetzes geregelte Unterrichtung des Sponsors hinaus auferlegt, auch die genannten Behörden über die Anordnung von Abhilfemaßnahmen zu informieren, um auch diesen eine Prüfung des Sachverhalts vor dem Hintergrund ggf. erforderlicher Maßnahmen zum Schutz der Prüfungsteilnehmer und Prüfungsteilnehmerinnen zu ermöglichen.

#### **Zu Absatz 2**

In Absatz 2 wird deutlich gemacht, dass die zuständige Behörde alle Unterlagen erhält, die sie für die eigenen Überwachungsmaßnahmen benötigt.

#### **Zu Absatz 3**

Hier sind die wichtigsten Daten zu einer klinischen Prüfung zusammengefasst, die von den dafür zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten regelmäßig in die dafür vorgesehene europäische Datenbank (EudraCT-Datenbank) eingegeben bzw. anderen dazu berechtigten Stellen auf Anfrage übermittelt werden. Die kompletten Datensätze sind in der dazu von der Europäischen Kommission herausgegebenen ausführlichen Anleitung enthalten.

#### **Zu Absatz 4**

Mit dieser Regelung wird das Ziel verfolgt, den zuständigen Behörden auch dann schon die benötigten Informationen zu ermöglichen, wenn diese noch nicht in die Europäische Datenbank EudraCT eingegeben worden sind.

#### **Zu Absatz 5**

Die Vorschrift regelt die Verpflichtung der zuständigen Bundesoberbehörde hinsichtlich der Übermittlung von Pharmakovigilanzdaten auf der europäischen Ebene an die hierfür eingerichtete Eudravigilanz-Datenbank.

## **Zu § 15**

### **Inspektionen**

#### **Zu Absatz 1**

In Absatz 1 wird deutlich gemacht, welche Inspektionen durch die zuständige Behörde oder die zuständige Bundesoberbehörde durchgeführt werden. Nach dem Beginn einer klinischen Prüfung obliegt die Überwachung der jeweils für den Sitz einer Prüfeinrichtung zuständigen Behörde. Sie ist berechtigt, Inspektionen in allen Einrichtungen durchzuführen, in denen relevante Unterlagen zu der klinischen Prüfung vorliegen oder andere Angaben zur Vorbereitung, Einleitung und Durchführung der klinischen Prüfung überprüft werden können. Die Übereinstimmung von Unterlagen, die im Rahmen eines Antrags auf Genehmigung der klinischen Prüfung nach § 7 oder einer nachträglichen Änderung nach § 10 oder die im Rahmen eines Antrags auf Zulassung nach § 22 Absatz 2 Nr. 3 des Arzneimittelgesetzes vorgelegt wurden, erfolgt durch die zuständige Bundesoberbehörde.

#### **Zu Absatz 2**

In Absatz 2 wird darauf hingewiesen, dass die Inspektionen im Namen der Europäischen Gemeinschaft erfolgen, unter den Mitgliedstaaten gegenseitig anerkannt werden und dass sich die zuständigen Behörden gegenseitig unterstützen. Sofern es sich um die Bitte der zuständigen Behörde eines anderen Mitgliedstaates um Unterstützung bei Inspektionen nach Absatz 1 Satz 2 handelt, leistet die zuständige Bundesoberbehörde diese Unterstützung.

#### **Zu Absatz 3**

Absatz 3 stellt klar, dass die zuständige Bundesoberbehörde die Kommission in begründeten Fällen um eine Inspektion in einem Drittland bitten kann, sofern sie die Inspektion nicht in eigener Zuständigkeit selbst durchführt.

#### **Zu Absatz 4**

In Absatz 4 wird auf die Koordinierungsfunktion der Europäischen Arzneimittel-Agentur im Hinblick auf zentral zuzulassende Arzneimittel und die Zuständigkeit der Bundesoberbehörde für die Durchführung dieser Inspektionen hingewiesen. Hierbei hat die Bundesoberbehörde die von der Arzneimittel-Agentur vorgegebenen Verfahrensanweisungen zu beachten.

#### **Zu Absatz 5**

Hier wird das formale Vorgehen für den Fall festgelegt, dass die Arzneimittel-Agentur oder eine der anderen zuständigen europäischen Behörden eine erneute Inspektion für erforderlich hält.

#### **Zu Absatz 6**

Inspektionen müssen planmäßig und nach einem festgelegten Verfahren durchgeführt werden. Für das Inspektionsverfahren sind die Vorgaben der Europäischen Kommission zu beachten, die in den ausführlichen Anleitungen beschrieben werden. Mit Absatz 6 wird Artikel 15 Abs. 5 der Richtlinie 2001/20/EG umgesetzt.

#### **Zu Absatz 7**

In Absatz 7 wird das Verfahren der Inspektionsberichterstattung und Weiterleitung der Inspektionsberichte geregelt. Die Inspektionsberichte sind nach schriftlich festgelegten Verfahren im Rahmen des Qualitätssicherungssystems nach Absatz 9 zu erstellen. Sie gehen dem Sponsor und, sofern nicht identisch, der inspizierten Einrichtung sowie der zuständigen Bundesoberbehörde zu, soweit letztere nicht selbst die Inspektion durchgeführt hat. Sofern erforderlich, kann der von der zuständigen Behörde an die Bundesoberbehörde übermittelte Bericht beschränkt werden auf die inspektionsbezogenen Angaben, die für den Eintrag in die EudraCT-Datenbank erforderlich sind. Die anderen in Satz 6 genannten Stellen sind zur Kenntnisnahme des Inspektionsberichts berechtigt, erhalten ihn jedoch nur auf besonderen Antrag.

#### **Zu Absatz 8**

In Absatz 8 wird das Vorgehen der zuständigen Behörde bei Gefahr im Verzug festgelegt. Darüber hinaus werden die Befugnisse nach § 69 Absatz 1 und der zuständigen Bundesoberbehörden nach § 42a des Arzneimittelgesetzes klargestellt. Die Maßnahmen der zuständigen Bundesoberbehörde richten sich ausschließlich an den Sponsor. Soweit sich die Anordnung von Abhilfemaßnahmen gegenüber dem Sponsor auf Prüfer oder andere an der klinischen Prüfung Beteiligte mit Sitz im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes beziehen, ist die zuständige Behörde umgehend zu informieren, damit diese eigene weitere Maßnahmen prüfen kann.

## **Zu Absatz 9**

Sowohl die zuständige Behörde als auch die zuständige Bundesoberbehörde müssen insbesondere im Hinblick auf ihre Inspektionstätigkeiten über ein ausreichendes Qualitätssicherungssystem verfügen und die Qualifikation der Inspektoren sicherstellen. Hierbei sind die Vorgaben der Europäischen Kommission zu beachten, die in den ausführlichen Anleitungen beschrieben werden. Mit Absatz 9 wird Artikel 15, Absatz 5 der Richtlinie 2001/20/EG umgesetzt.

## **Abschnitt 5**

### **Übergangs- und Schlussbestimmungen**

#### **Zu § 16**

##### **Ordnungswidrigkeiten**

Die Sanktionierung der Verletzung der Unterrichtungs-, Mitteilungs-, und Vorlagepflichten des Prüfers und Sponsors soll die unverzügliche Weiterleitung von entscheidenden Informationen gewährleisten.

#### **Zu § 17**

##### **Übergangsbestimmungen**

Im Interesse der Planungssicherheit für Sponsoren von klinischen Prüfungen, die sich zum Zeitpunkt der Verkündung dieser Verordnung in Vorbereitung befinden, wird klargestellt, dass die neuen Regelungen sich nicht auf solche klinische Prüfungen auswirken, für die der Leiter der klinischen Prüfung die erforderlichen Unterlagen der zuständigen Ethik-Kommission vor dem Termin des Inkrafttretens des 12. AMG-Änderungsgesetzes vorgelegt hat.

#### **Zu § 18**

##### **Inkrafttreten**

Die Vorschrift regelt das Inkrafttreten.