



# EU-RL zur klinischen Prüfung – Transformation ins deutsche Recht

Rechtsanwalt Burkhard Sträter

**ANWALTSKANZLEI STRÄTER**

Kronprinzenstraße 20<sup>\*\*\*</sup>  
53173 Bonn

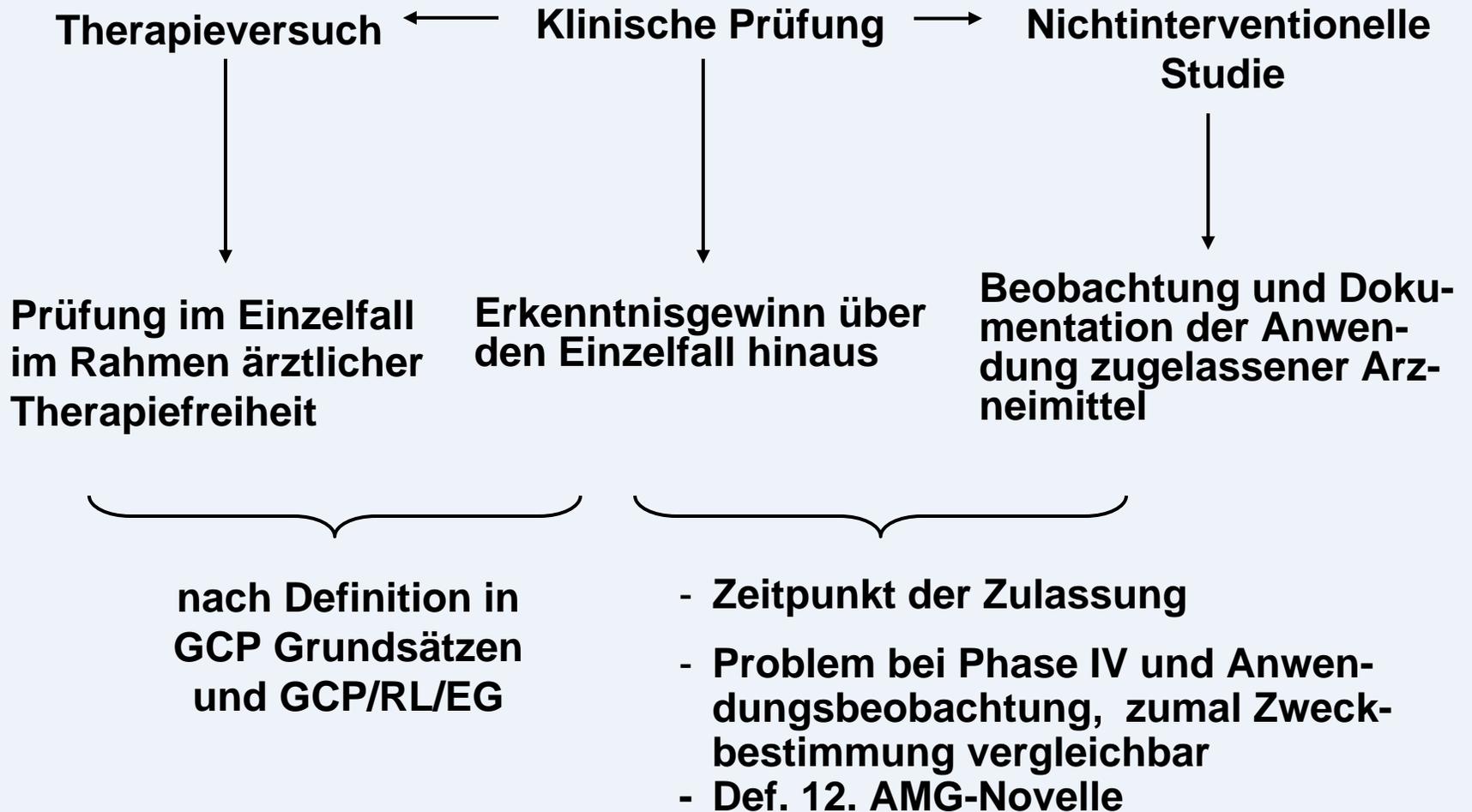
Tel . : ++49-228-93454-0

Fax. : ++49-228-93454-54

Mail @kanzlei straeter. de

www. Kanzl ei Straeter. de

# Abgrenzung klinische Prüfung zu anderen AM-Prüfungen





## Definition

### Klinische Prüfung

### § 4 Abs. 23 Satz 1

**Klinische Prüfung bei Menschen ist jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist, klinische oder pharmakologische Wirkungen von Arzneimitteln zu erforschen oder nachzuweisen oder Nebenwirkungen festzustellen oder die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung zu untersuchen, mit dem Ziel, sich von der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit der Arzneimittel zu überzeugen.**

## Geltungsbereich § 4 Abs. 23 Satz 2

**Satz 1 gilt nicht für eine Untersuchung, die eine nicht-interventionelle Prüfung ist.**

**d. h. §§ 40 ff. AMG (-)  
+ GCP-VO (-)**

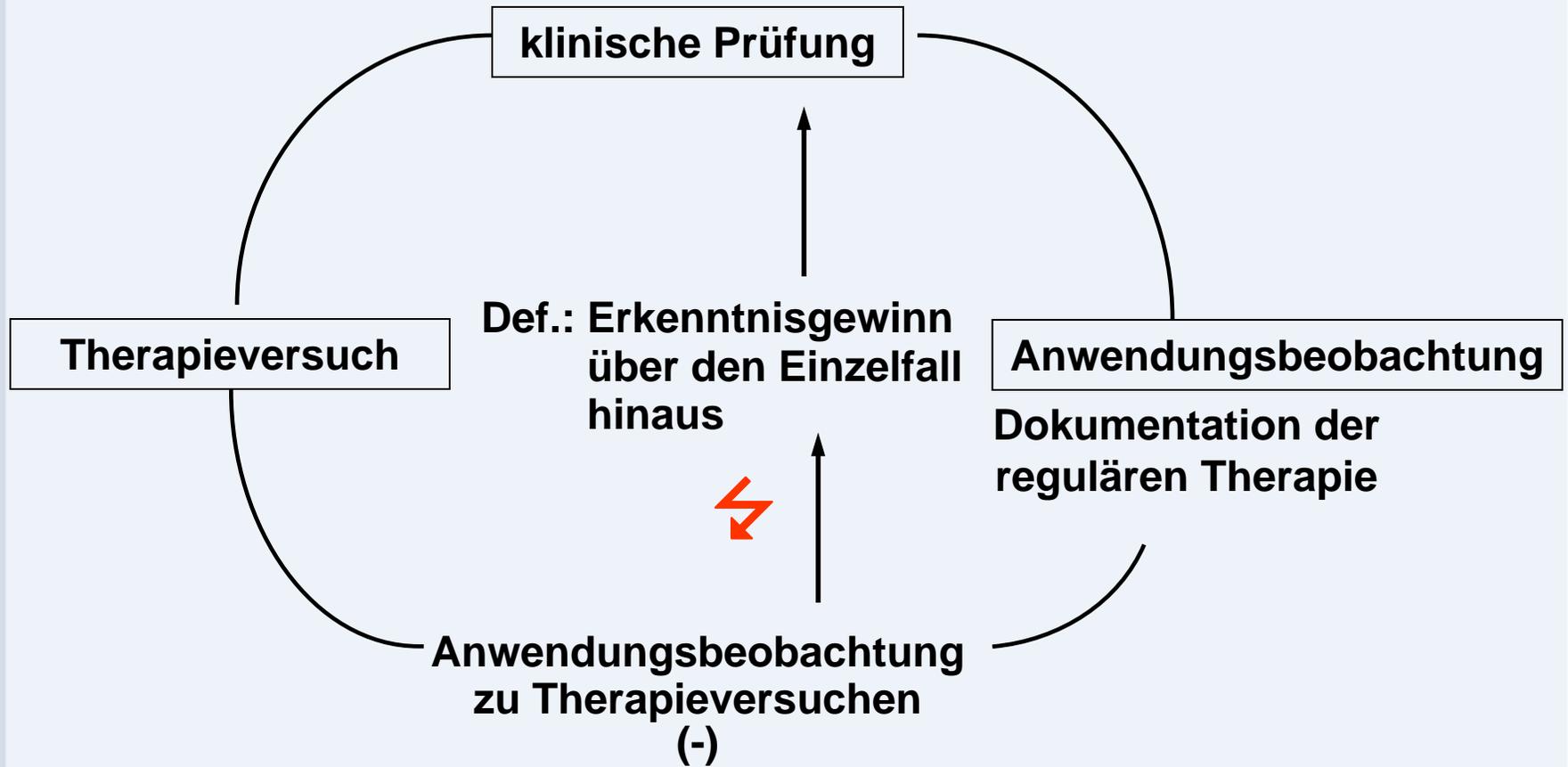


## Definition

### **Nichtinterventionelle Studie**

**§ 4 Abs. 23 Satz 3**

**Nichtinterventionelle Prüfung ist eine Untersuchung, in deren Rahmen Erkenntnisse aus der Behandlung von Personen mit Arzneimitteln gemäß den in der Zulassung festgelegten Angaben für seine Anwendung anhand epidemiologischer Methoden analysiert werden; dabei folgt die Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung nicht einem vorab festgelegten Prüfplan, sondern ausschließlich der ärztlichen Praxis.**



# Abgrenzung klinische Prüfung vs. AWB

- Def. nach EU/RL 2001/20 und nat. GCP-Grundsätzen wenig tauglich,

weil:

gute epidemiologische Forschung → suffizienter Erkenntnisgewinn  
→ Studie

- Maßgeblich nach Sinn und Zweck (teleologische Auslegung)

Kann die Durchführung der Studie die körperliche Integrität des Patienten – und sei es nur geringfügig – über die üblichen Risiken der regulären medizinischen Behandlung hinausgehend gefährden?

falls ja → Patientenschutz nach §§ 40, 41 AMG gefordert

falls nein → Schutz nach Grundsätzen des allgemeinen Arztrechts

# EU-Regelungen für Klinische Prüfungen

## Normenhierarchie – Nationale Umsetzung

**EU**

**Richtlinie** 2001/20 des Rates →  
zu Klinischen Prüfungen

„Magna Charta“

**Richtlinie** 2003/94 der Kommission →

GMP

**Richtlinie** 2004/... (Draft) →  
der Kommission

Prinzipien GCP, Herstellung  
und Import

**DE**

§ 4, 40, 41, 42, 42 a AMG +  
GCP-VO

- § 4 GCP-VO  
- Pharmabetriebs-VO

- §§ 40 ff. AMG  
- §§ 13, 72 AMG  
- § 4 GCP-VO

# EU-Regelungen für Klinische Prüfungen

## Normenhierarchie – Nationale Umsetzung

**EU**

### Detailed Guidances (April 2004)

- Anträge, Änderungen, Ende
  - Behörde
  - EK (ENTR/CT 1+2)
- Dokumentation und Meldung von UAW (ENTR/CT 3) + Europäische UAW-Datenbank (ENTR/CT 4)
- EU-Datenbank für Klinische Prüfungen Eudrac-Database, EUNr: EUDRACT

### Guidelines (seit langem bekannt)

- GCP-Guidelines (~ ICH)
  - Patientenschutz und Datenqualität
- CPMP Guidelines -> Prüfparameter
  - > Studiendesign

**DE**

### Nationale Umsetzung

- 3. Bekanntmachung des PEI und BfArM zu klinischen Prüfungen
- Interpretation der entsprechenden EU und nationalen Normen
- Verwaltungspraxis der Landesbehörden + EKen
- § 40 Abs. 1 S. 1, Abs. 2, 2 a
- § 26 AMG + AM-Prüfrichtlinien



# Placebo Kontrolle

Der Bundestag wolle beschließen,

...

II. Folgende EntschlieÙung anzunehmen:

...

Der Deutsche Bundestag erwartet, dass

- bei jeder klinischen Prüfung alle Teilnehmer auch weiterhin die beste erprobte diagnostische und therapeutische Behandlung erhalten, wobei die Verwendung von Placebos in den Fällen nicht ausgeschlossen ist, für die es kein erprobtes diagnostisches oder therapeutisches Verfahren gibt oder sofern dies nach der guten klinischen Praxis erforderlich ist und das Ergebnis der Nutzen-Risiko-Abwägung nicht negativ beeinflusst, ...

# Klinische Prüfung bei Minderjährigen

## Minimale Risiken und Belastungen

### § 41 Abs. 2 Satz 1 Nr. 2 d)

- d) Die Forschung darf für die betroffene Person nur mit einem minimalen Risiko und einer minimalen Belastung verbunden sein; die Forschung weist nur ein minimales Risiko auf, wenn nach Art und Umfang der Intervention zu erwarten ist, dass sie allenfalls zu einer sehr geringfügigen und vorübergehenden Beeinträchtigung der Gesundheit der betroffenen Person führen wird; sie weist eine minimale Belastung auf, wenn zu erwarten ist, dass die Unannehmlichkeiten für die betroffene Person allenfalls vorübergehend auftreten und sehr geringfügig sein werden.

# Klinische Prüfung bei Minderjährigen

## Minimale Risiken und Belastungen

### Amtliche Begründung:

Folgende medizinische Maßnahmen sind beispielsweise als allenfalls minimal riskant und minimal belastend einzustufen:

Messen, Wiegen, Befragen, Beobachten, Auswerten von Speichel-, Urin- und Stuhlproben, Auswerten bereits gewonnener Blutproben, zusätzliche Entnahme einer geringen Menge an Blut aus einem bereits vorhandenen Venenzugang, funktionsdiagnostische Untersuchungen wie EEG und EKG sowie Kapillarblutentnahmen, soweit dies für die Arzneimittelprüfung erforderlich ist. Eine Blutentnahme durch Punktion einer peripheren Vene erfüllt diese Voraussetzungen nicht generell. Das Vorliegen eines minimalen Risikos und einer minimalen Belastung ist in jedem Einzelfall zu prüfen.

Bei Wiederholungen in kurzen Zeitabständen kann die zulässige Risiko- und Belastungsschwelle überschritten sein.

# Herstellung und Einfuhr von Prüfpräparaten

DE § 4 VO

Herstellung: § 4 Abs. 1 → §§ 13 – 20 AMG + PharmBetrV

Import: § 4 Abs. 1 → § 72 AMG + PharmBetrV

- Importerlaubnis: Inspektion vor Import  
durch Kontrolleiter –  
nicht durch Behörde

- Retest: § 13 Abs. 3 S. 1 PharmBetrV -  
nicht für Prüfpräparate

Cave: Für Forschungseinrichtungen kaum zu leisten



## Kennzeichnung von Prüfpräparaten

**DE**

→ § 10 Abs. 10 AMG gilt nur für klinische Prüfung von Tierarzneimitteln

→ § 5 GCP-VO → ~ Annex 13 GMP

sehr detaillierte Angaben

Cave: • Sonderregelung für zugelassene AM  
§ 5 Abs. 8 !! – keine Eliminierung der  
Bezeichnung !!

• Verlängerung der Haltbarkeit

# Kontrolle - Genehmigungsverfahren

## Vor Beginn:

- § 40 Abs. 1 Satz 2 AMG
- § 7 GCP-VO:

### Satz 2:

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

### Satz 3:

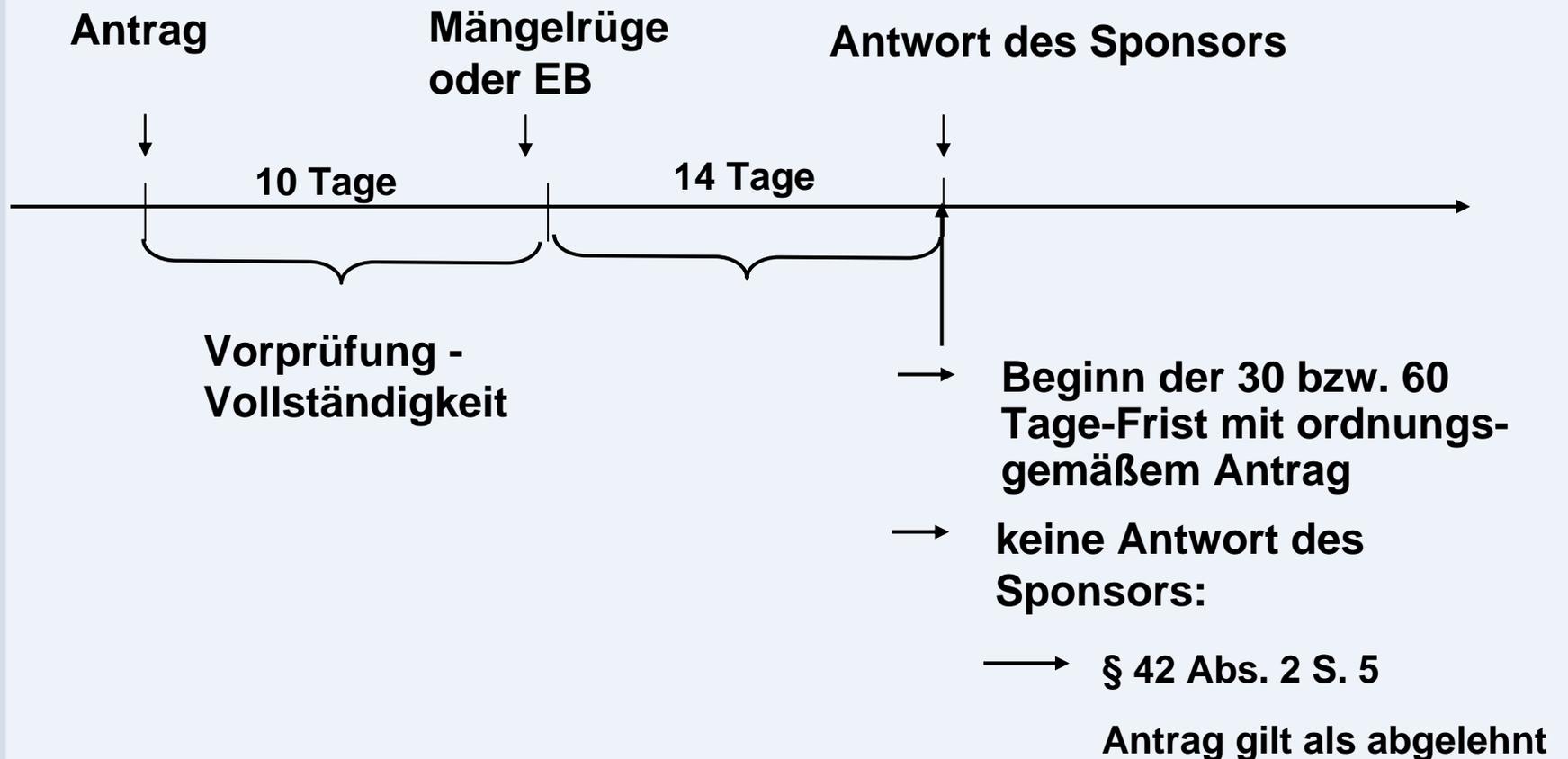
„Die klinische Prüfung eines Arzneimittels bei Menschen darf beim Menschen nur durchgeführt werden, wenn und solange (...)“

## Verfahren vor der zuständigen Behörde § 42 Abs. 2 i.V.m. § 7 GCP-VO

- 1) **Antrag** Übermittlung: schriftlich und zusätzlich auf elektronischem Datenträger (§ 7 Abs. 1)
- 2) **Antragsteller:** Sponsor
- 3) **Inhalt:** Prüfplan, Prüferinformation, Präklinik  
(§ 7 Abs. 2+4) Prüfpräparat: pharmazeutische Qualität  
Kennzeichnungsentwurf (§ 5 Abs. 1-8 GCP-VO)  
Herstellungs- bzw. Importerlaubnis  
§ 7 Abs. 5 Doss. für zugelassene AM  
§ 7 Abs. 7 Doss. für Placebo
- 4) **zuständige Behörde** § 42 Abs. 2 - BfArM, PEI!  
  
Inspektionen? Land + Bund + EMEA  
§ 15

## Verfahrensablauf vor der zuständigen Behörde § 42 Abs. 2 S. 6 i. V. m. § 9 GCP-VO

### 5) Vorprüfung § 9 Abs. 1 GCP-VO

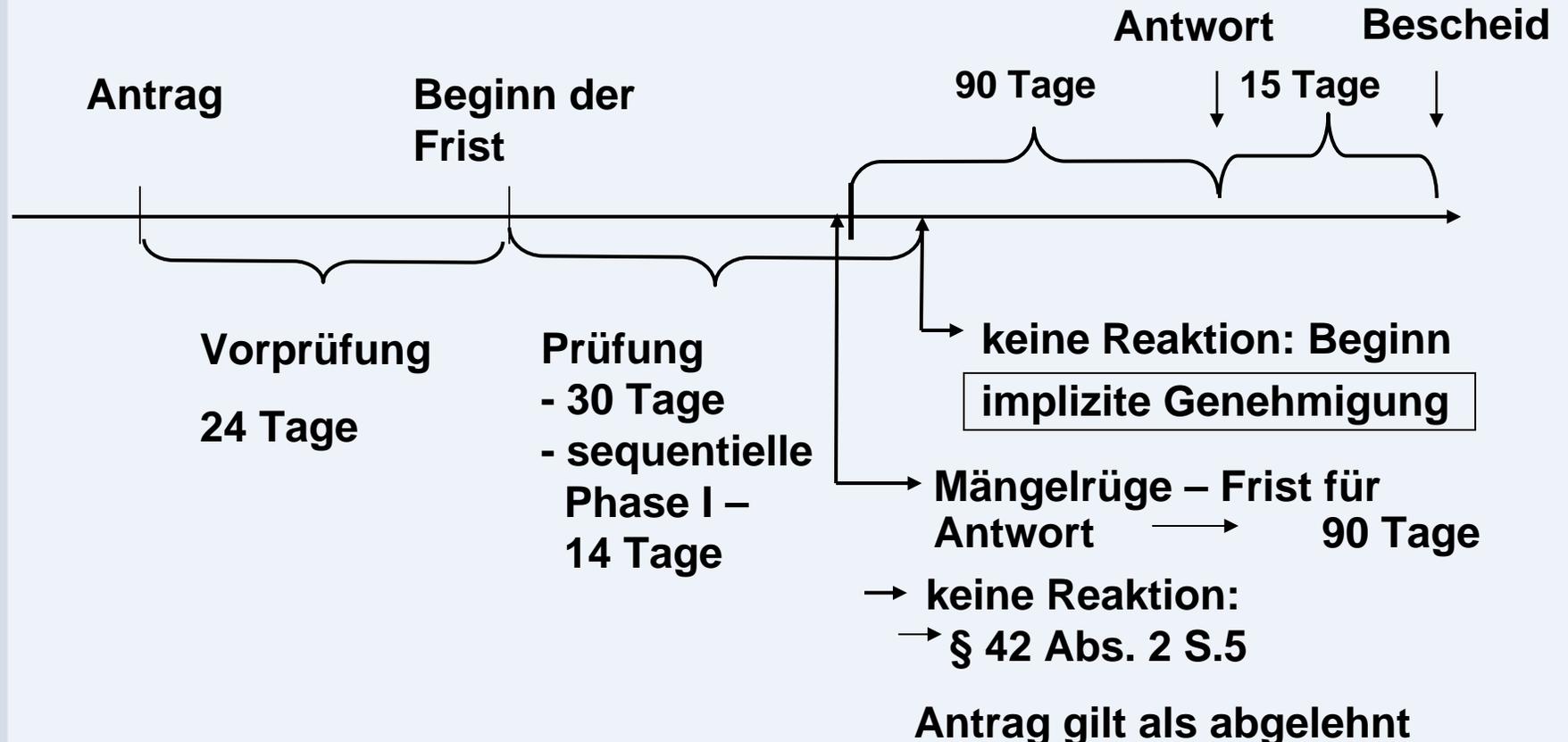


# Verfahrensablauf vor der zuständigen Behörde

## Regelfall - implizite Genehmigung

6) Prüfung durch Behörde

§ 9 Abs. 2+3 GCP-VO  
§ 42 Abs. 2 AMG



# Verfahrensablauf vor der zuständigen Behörde

## - implizite Genehmigung

### Fristen für die BOB

- 30 Tage - Regelfall

### Verlängerung (-)

- Besondere Arzneimittel  
→ immer explizite Genehmigung

### Verkürzung

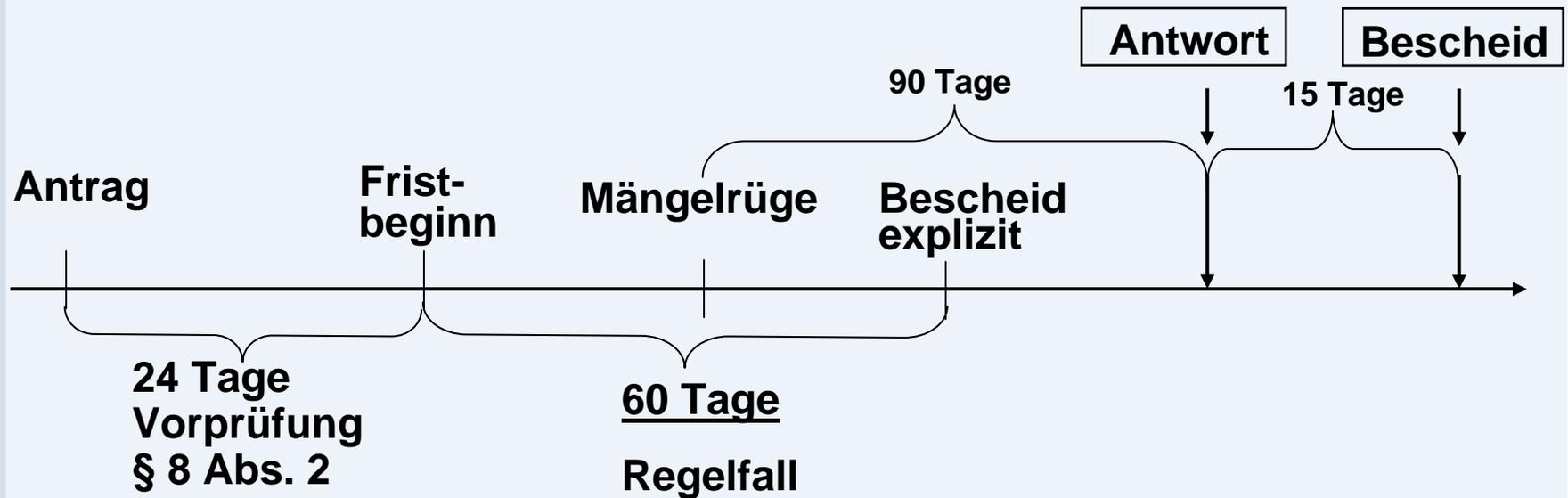
- 14 Tage - sequentielle Phase I

# Verfahrensablauf vor der zuständigen Behörde

## - explizite Genehmigung

7) **Genehmigungsverfahren**

§ 42 Abs. 2 S. 7, § 9 Abs. 4



# Verfahrensablauf vor der zuständigen Behörde

## - explizite Genehmigung

### Fristen für die BOB

- 60 Tage in der Regel
- Verlängerung auf 90 Tage möglich bei Gentransfer AM, somatische Zelltherapie - GMO
- 180 Tage bei externem SV
- keine Frist bei xenogenen Zelltherapeutika

### Verkürzung

- sequentielle Phase I – 14 Tage (Ausn. GMO u.a.)
- Liste A – AM 30 Tage

## Explizite Genehmigung - betroffene AM

1) Nach EU-RL gefordert:  
GMO, Gentransfer AM, somatische Zelltherapie  
xenogene Zelltherapie

2) Nach EU-Recht optional:

Anhang A 2309/93, Wirkstoffe oder  
Produktionshilfsstoffe menschlichen oder  
tierischen Ursprungs

→ 3) § 42 Abs. 2 S. 7

umfasste AM nach **1) + 2)**

→ alle nach EG-Recht möglichen Optionen sind  
(mehr als) ausgeschöpft – siehe Produktions-  
hilfestoffe

→ 4) In Zukunft Anhang 726/2004 (früher 2309/93):  
Krebs, Diabetes und neurodegenerative  
Erkrankungen, AIDS

Februar 2004 -> Verordnung 2309/93 außer Kraft  
Was gilt in 12. AMG-Novelle?



## Rücknahme, Widerruf und Ruhen der Genehmigung § 42 a Abs. 1 AMG-E-Verfahren

- |  |  |
|--|--|
| <b><u>Genehmigung:</u></b>                   | d. h. Entscheidung der Behörde –<br>nicht der EK                                 |
| - <b><u>Rücknahme<br/>oder Ruhen:</u></b>    | Versagungsgründe § 42 Abs. 2 S. 3 Nr. 1 – 3<br>haben bei Erteilung vorgelegen    |
| - <b><u>Widerruf oder<br/>Ruhen:</u></b>     | Nr. 2 oder 3 – bezogen auf Unterlagen –<br>nachträglich eingetreten              |
| - <b><u>Rücknahme<br/>oder Widerruf:</u></b> | fehlende Eignung der Studie zum Nachweis<br>der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit |



## Widerruf, Rücknahme und Ruhen der Genehmigung § 42 a Abs. 3 + 4 AMG-E - Verfahren

- **Zuständigkeit - BOB**
- **Anhörung des Sponsors – Frist 1 Woche**
- **BOB kann Stopp der Studie anordnen**
- **Sofortvollzug kraft Gesetzes, Widerspruch und Klage haben keine aufschiebende Wirkung**
- **§ 42 a Abs. 4 Verbot der Fortsetzung der Studie bei Widerruf, Rücknahme oder Ruhen der Genehmigung**

**Cave: Notwendige Patientenversorgung erhalten!**

## Anzeige an Landesbehörde § 67 Abs. 1 AMG

### § 67 Abs. 1 Satz 5 AMG

Pflicht des Prüfers anzuzeigen:

- den Sponsor oder Vertreter
- andere Prüfer (Hauptprüfer + LKP) namentlich



# Anzeige an Landesbehörde

## § 12 Abs. 1-3 GCP-VO

### Pflichten des Prüfers

§ 12 Abs. 1      vor Beginn – siehe Liste

§ 12 Abs. 2      Ende der Prüfung

§ 12 Abs. 3      Prüfer kann Sponsor beauftragen

# Verfahren vor der Ethik-Kommission – EK

## § 42 AMG i.V.m. § 7 GCP-VO

DE

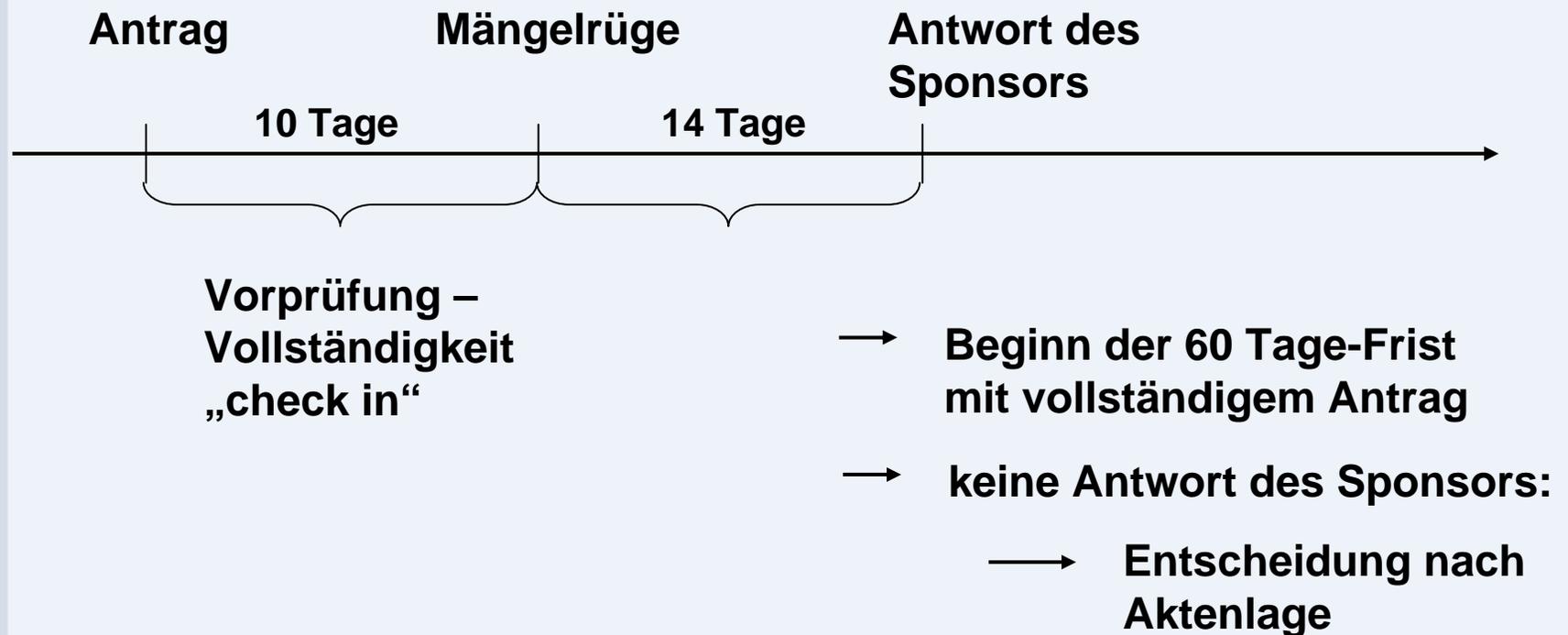
### § 42 Abs. 1, § 7 Abs. 1, 2 + 3, § 8 GCP-VO

- 1) **Anträge** Übermittlung: schriftlich und zusätzlich auf elektronischem Datenträger (§ 7 Abs. 1)
- 2) **Antragsteller:** Sponsor
- 3) **Inhalt:** § 7 Abs. 2 Nr. 1 – 12 + Abs. 3 Nr. 1 - 18!  
zum Prüfpräparat nichts sonst fast alles – im Übrigen Verweis auf EU-Kom. Guidelines
- 4) **zuständige EK** § 42 Abs. 1 S. 1  
nach Landesrecht gebildet – Zuständigkeit, Zusammensetzung, Finanzierung  
zuständig für Prüfer siehe § 4 Abs. 25

# Verfahren vor der Ethik-Kommission – EK

## § 42 Abs. 1 , § 8 GCP-VO

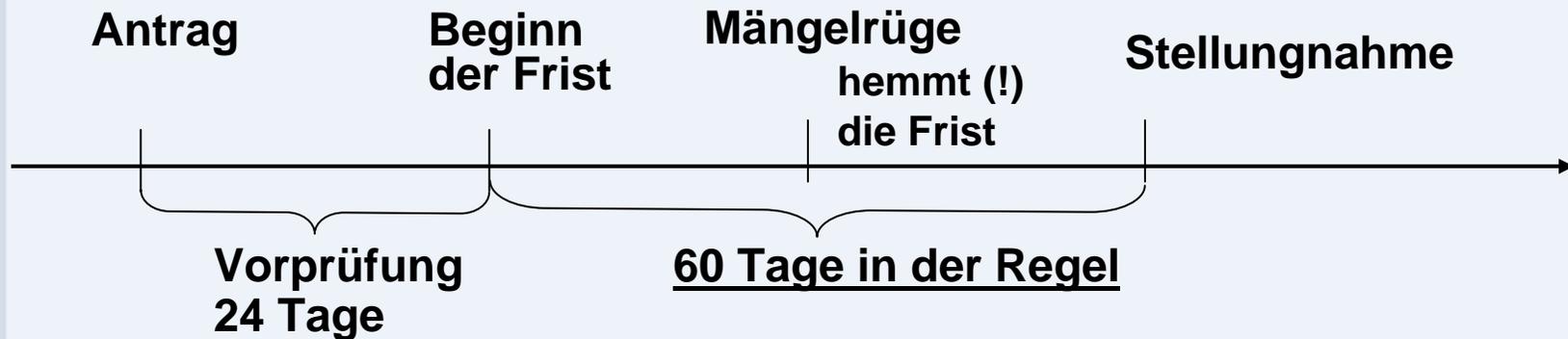
### 4) Vorprüfung § 8 Abs. 1



## Verfahren vor der Ethik-Kommission – EK

5) Prüfung durch EK

§ 42 Abs. 2 AMG,  
§ 8 Abs. 2-4 GCP-VO



# Verfahren vor der Ethik-Kommission – EK

## Fristen für die EK

### 60 Tage in der Regel

- bei monozentrischer Prüfung
  - 30 Tage (§ 8 Abs. 3)
- für sequentielle Phase I
  - 14 Tage (Ausn. GMO u.a.)
- Verlängerung auf 90 Tage möglich
  - bei Gentransfer AM, AM zur somatischen Zelltherapie, GMO
- 180 Tage bei externer SV
- keine Frist bei xenogener Zelltherapeutika (§ 8 Abs. 4)



## Verfahren vor der Ethik-Kommission – EK

### 6) Rechtscharakter der Stellungnahme

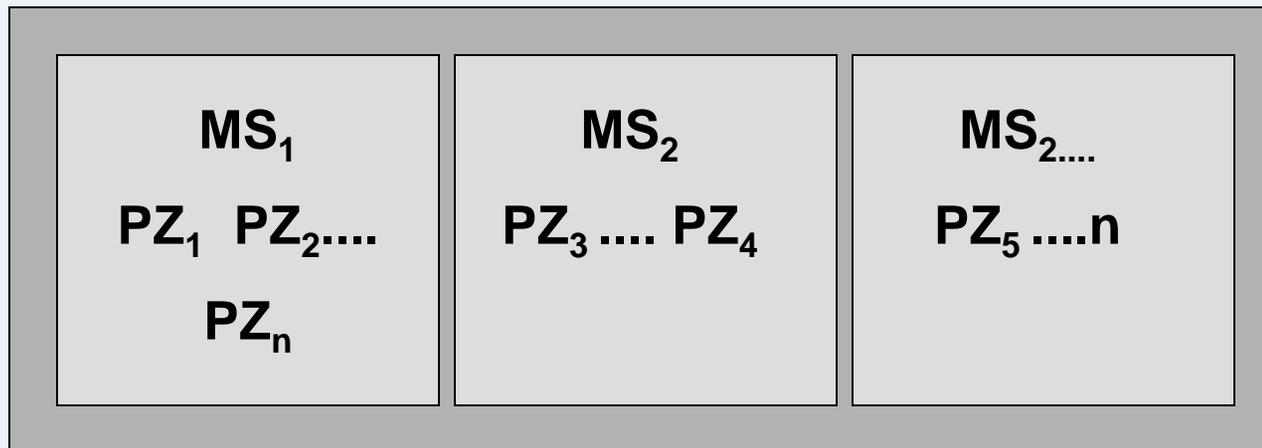
- 60 Tage-Verfahren nach § 40 Abs. 1 S. 3 gilt nicht mehr
- Widerspruch zulässig?
- Problem: - kann Behördenentscheidung das Votum der EK ersetzen?
  - Aufhebung der Stellungnahme
  - Verpflichtung zur Neuentscheidung

Zuständig: Landesministerien und lokale  
Verwaltungsgerichte

Gefahr: Inkonsistente Rechtsprechung und  
Praxis

# Multizentrische und nationale Studien

**EU**



- multizentrisch, aber eine Studie
  - in einem MS
  - in mehreren MS'en
  - in EU und Drittländern

**Drittländer**  
**USA**

PZ<sub>6</sub>

PZ<sub>7</sub>

**Japan**

PZ<sub>8</sub>

## Multizentrische Prüfungen – Verfahren der EK

### EU

**Art. 7 - "eine einzige Stellungnahme"  
pro betroffenem Mitgliedsstaat**

→ **Standesrecht der Ärztekammern muss  
geändert werden**

**Vorrang des EU-Rechts**

→ **Gegenseitige Information vor Votum  
der zuständigen EK möglich**

## Multizentrische Prüfungen – Verfahren der EK

- 1) **Antrag** v. Sponsor wie gehabt § 7 Abs. 1, 2 + 3  
aber: - § 7 Abs. 1 S. 2 jede EK „eine Kopie des Antrages“  
- § 7 Abs. 3 Nr. 18 Liste der anderen EK + Anschriften
- 2) **Zuständigkeit** § 7 Abs. 1 S. 3  
die für den Sitz des LKP zuständige EK ist federführend für die Bearbeitung

Cave: Definition des LKP in § 4 Abs. 25:  
Prüfer in Prüfstelle – Ist Sponsor Prüfstelle?  
- sonst kann LKP nicht Mitarbeiter des Sponsors oder einer CRO sein !!

## Multizentrische Prüfungen – Verfahren der EK

### 3) **Zuständigkeit der anderen EK**

**§ 8 Abs. 5 S. 1+2 GCP-VO**

**Prüfung:            Qualifikation des Prüfers und Eignung der  
Prüfstelle**

**diesbezügliche Bewertung:    an federführende EK**

**Frist:    binnen 30 Tagen nach Eingang des/der Aus-  
fertigung des Antrages**

**Federführende EK entscheidet im Benehmen mit lokaler  
EK**

## Multizentrische Prüfungen – Verfahren der EK

### 4) Rekrutierung von Prüfzentren nach erster Stellungnahme der federführenden (f.f.) EK -> Änderung § 10 Abs. 4 GCP-VO

- Antrag an f.f. EK
- Kopie des ursprünglichen Antrages an lokale EK
- Angabe zur Qualifikation der neuen Prüfstelle an lokale EK
- Benehmen zwischen f.f. + lokaler EK  
-> f.f. EK entscheidet
- Beginn in neuer Prüfstelle erst, wenn binnen 30 Tagen Zustimmung oder keine Einwände von örtlicher EK an Sponsor + f.f. EK
- Mitteilung an BOB durch federführende EK



# Änderungen – Vorläufige Sicherheitsmaßnahmen

**EU:**

**Art. 10 b RL 2001/20/EU**

**4.2.8 Detailed Guidance**

**Urgent Amendments**

- **Bei Gefahr in Verzug treffen Sponsor und Prüfer notwendige Maßnahmen vorläufig**
- **Sponsor unterrichtet BOB und EK**
- **In GCP-VO und 3. Bekanntmachung keine Angaben**
- **Es gilt EU-Recht unmittelbar!**

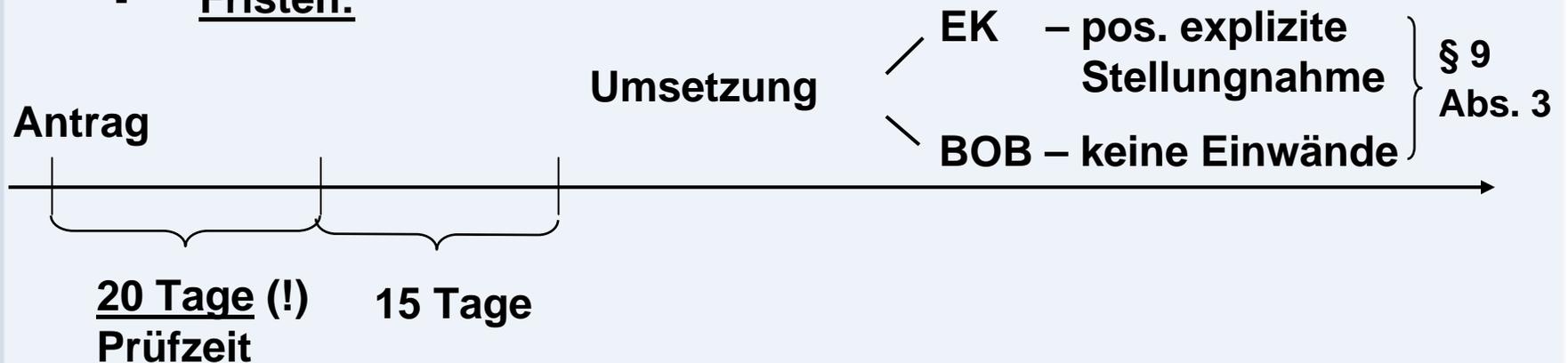
# Änderung der Studie

DE

Änderungen: § 10 GCP-VO — EK § 10 Abs. 2  
 \ BOB § 10 Abs. 3

- EU-Guidance: “substantial change?”

- Fristen:



AM nach § 42 Abs. 2 S. 7 d. h. besondere AM s. o.

→ 35 Tage

# Ende der Studie

## EU

Art. 10 Buchstabe c

Anzeige an Behörde + EK

Regelfall innerhalb von  
90 Tagen

Vorzeitiges Ende innerhalb von  
15 Tagen + Gründe

## DE

### Anzeige

- binnen 90 Tagen im Regelfall

- binnen 15 Tagen bei  
vorzeitigem Ende

- § 13 Abs. 8 GCP-VO  
Sponsor an BOB + EK

- § 12 Abs. 2 GCP-VO  
Prüfer an Landesbehörde

Problem: Definition des Endes – Last visit  
EU- Detailed Guidance



## Arzneimittel zu Lasten der GKV in CSS

### Prüfpräparat

nie zu Lasten der GKV (Edelfosin)  
stationär und ambulant

### Standardpräparat

bei Verblindung nie zu Lasten der GKV  
bei offenen Studien? ME (noch) möglich  
jedenfalls im Krankenhaus stationär und  
künftig auch ambulant?  
→ Beschluss des Bundestages!



## **AM zu Lasten der GKV - stationär -**

**Krankenhausentgeltgesetz - KHEntgG**

**§ 8 Abs. 1 Satz 2**

**Bei Patienten, die im Rahmen einer klinischen Studie behandelt werden, sind die Entgelte für allgemeine Krankenhausleistungen nach § 7 zu berechnen.**

**Amtliche Begründung:**

**Satz 2 stellt klar, dass bei Patienten, die im Rahmen einer klinischen Studie behandelt werden, der Versorgungsanteil mit den normalen Entgelten für die allgemeinen Krankenhausleistungen vergütet wird. Mehrkosten der Behandlung in Folge der Studie sind über Finanzmittel für Forschung und Lehre oder Drittmittel zu finanzieren.**



# AM zu Lasten der GKV

## Problem: Urteil des BSG

- Fall richtig entschieden, da allein studienbedingter Aufenthalt im Krankenhaus
- Problem: darüber hinausgehende fehlerhafte Ausführungen zu CSS
  - Sponsor soll alle Kosten tragen
  - 14. AMG-Novelle Klarstellung:  
Auch bei klinischen Prüfungen mit AM



**Vielen Dank für Ihre  
Aufmerksamkeit!**