



Zentrum  
für Klinische Studien  
Leipzig

---

# **Einreichung klinischer Prüfungen bei Ethikkommission und Bundesoberbehörde**

---

**Dr. rer. nat. Peggy Houben**  
**Leitung Qualitätsmanagement**  
**Zentrum für klinische Studien Leipzig - KKS**

---

# Studien nach AMG



# Genehmigungsverfahren nach AMG

---

## Vor Beginn einer klinischen Prüfung:

- Genehmigung durch **Bundesoberbehörde** (BOB)
- zustimmende Bewertung durch **Ethikkommission(en)**

Verantwortlich

Sponsor

- Anzeige Sponsor/Auftragnehmer/Prüfer bei **Landesbehörden**

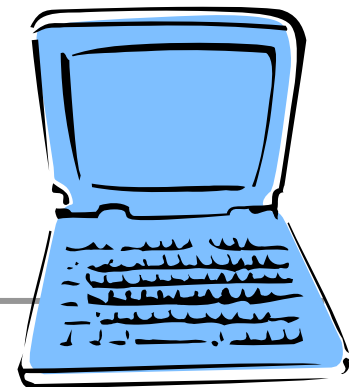
Sponsor,  
Beauftragte,  
Prüfer

# Antragstellung bei BOB und EK

---

## Registrierung der klin. Prüfung in europäischer Datenbank EudraCT (web-basiert) - **Erhalt der EudraCT-Nummer**

- Verbesserung Transparenz über klinische Prüfungen in Europa
  - <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>
- Verhinderung Doppel-/Mehrfachausführung klinischer Prüfungen
- Verhinderung „Under-Reporting“



# Antragstellung bei BOB und EK

---

**EudraCT Datenbank** <https://eudract.ema.europa.eu/>

## 1. Erteilung **EudraCT-Nummer**

EudraCT-Nummer wird per  
E-Mail erteilt  
E-Mail NICHT wegwerfen!!!!

- ## 2. Abruf **Clinical Trial Application Form** (Modul 1) für Antragstellung EK **und** BOB
- als XML-File speicher- und wiederaufrufbar
  - auch als PDF-File speicherbar

**ACHTUNG!** EudraCT-Nummer **VOR** Finalisierung des Prüfplans  
anfordern, da dort anzugeben

# Genehmigung durch BOB

---



## Antragsunterlagen Genehmigung

➤ Grundlage: 3. Bekanntmachung zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln am Menschen ([www.bfarm.de](http://www.bfarm.de))

1. **Begleitschreiben** mit Besonderheiten der klinischen Prüfung

2. **Clinical Trial Application Form**

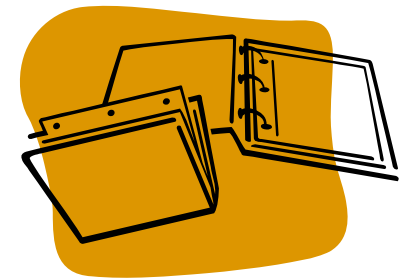
3. Bestätigung **EudraCT-Nummer** (E-Mail speichern!)

4. **Prüfplan** inkl. EudraCT-Nummer (Unterschrift Sponsor/LKP)

## Genehmigung durch BOB



---

5. **Plan für Weiterbehandlung** (ggf. im Prüfplan)
6. **Begründung der Geschlechterverteilung** (ggf. im Prüfplan)
7. **Bestätigung Sponsor:** Aufklärung der Studienteilnehmer über pseudonymisierte Weitergabe der Daten (ggf. letzte Seite Patienteneinwilligung)
8. Name und Anschrift aller **Prüfeinrichtungen**
9. **Investigator's Brochure/ Fachinformation**



## Genehmigung durch BOB

---

10. *Angabe der Berufe von Prüfern, die nicht Arzt sind*
- 11. Dossier zum Prüfpräparat** 
12. *Nachweis Probandenversicherung (nur bei xenogenen Zelltherapeutika)*
13. *spezielle Unterlagen bei Prüfpräparaten aus gentechnisch veränderten Organismen*
- 14. Name, Anschrift federführende EK** 
15. ggf. ablehnende Bewertungen/Genehmigungen von EK<sub>n</sub> und Behörden anderer EU-MS
16. Angabe, ob es sich um eine Nachfolgestudie handelt



## Genehmigung durch BOB

---



### Was ist ein Prüfpräparat? GCP-V §3 (3)

... **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.

## Genehmigung durch BOB

---



**Was ist ein Prüfpräparat? Probleme bei der Abgrenzung:**

**Kombinationen von Arzneimitteln**, z.B. Chemotherapeutika:

ABC vs. ABX

Es gelten nur C und X als Prüfpräparate, da die restliche Behandlung in den Armen identisch ist.

**Erzeugen von Reaktionen: AMG/MPG??**

„Pilotstudie zur Optimierung des Einsatzes und zur Evaluierung der diagnostischen Wertigkeit des intraoperativen kontrastverstärkten 3D-Ultraschalls mit SonoVue® in der Tumordarstellung intrakranieller Tumore“

# Genehmigung durch BOB

---

## Dossier zum Prüfpräparat – Zulassungsstudien

- a. Unterlagen zu Qualität und Herstellung
- b. Unterlagen zu pharm.-tox. Prüfungen
- c. vorgesehene Prüfmusterkennzeichnung
- d. Herstellungserlaubnis für Prüfmuster
- e. ggf. Einfuhrerlaubnis
- f. Unterlagen über Ergebnisse bisher durchgeführter klinischer Prüfungen
- g. zusammenfassende Nutzen-Risiko-Bewertung

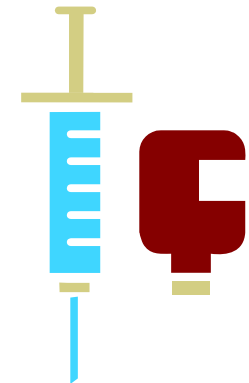


# Genehmigung durch BOB

---

## Dossier zum Prüfpräparat - zugelassene AM modifiziert

- a. Unterlagen zu Qualität und Herstellung
- b. vorgesehene Prüfmusterkennzeichnung
- c. Herstellungserlaubnis für Prüfmuster\*\*



**Keine Herstellungserlaubnis** für Prüfpräparate ist notwendig für:

- Kennzeichnen
- Abpacken (u.a. auch Verblinden, wenn nur „Umpacken“ in andere Darreichungsform z.B. Tabletten in Kapseln)
- Rekonstitution

Siehe dazu auch: Bekanntmachung des BfArM, des PEI und des BMG vom 21. Oktober 2009 zu nicht-kommerziellen klinische Prüfungen - Zusammenfassung der regulatorischen Voraussetzungen

# Genehmigung durch BOB

## Dossier zum Prüfpräparat

zugelassene AM in handelsüblicher Verpackung

- ✓ Fachinformation ausreichend

im Rahmen der Studie lediglich Wirkstoff und Dosierung vorgegeben (z.B. TOS) und entsprechende **zugelassene Medikamente in handelsüblicher Verpackung** verwendet werden

- ✓ exemplarische Fachinformation eines Handelspräparates

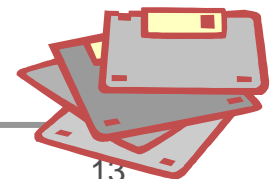


# Genehmigung durch BOB

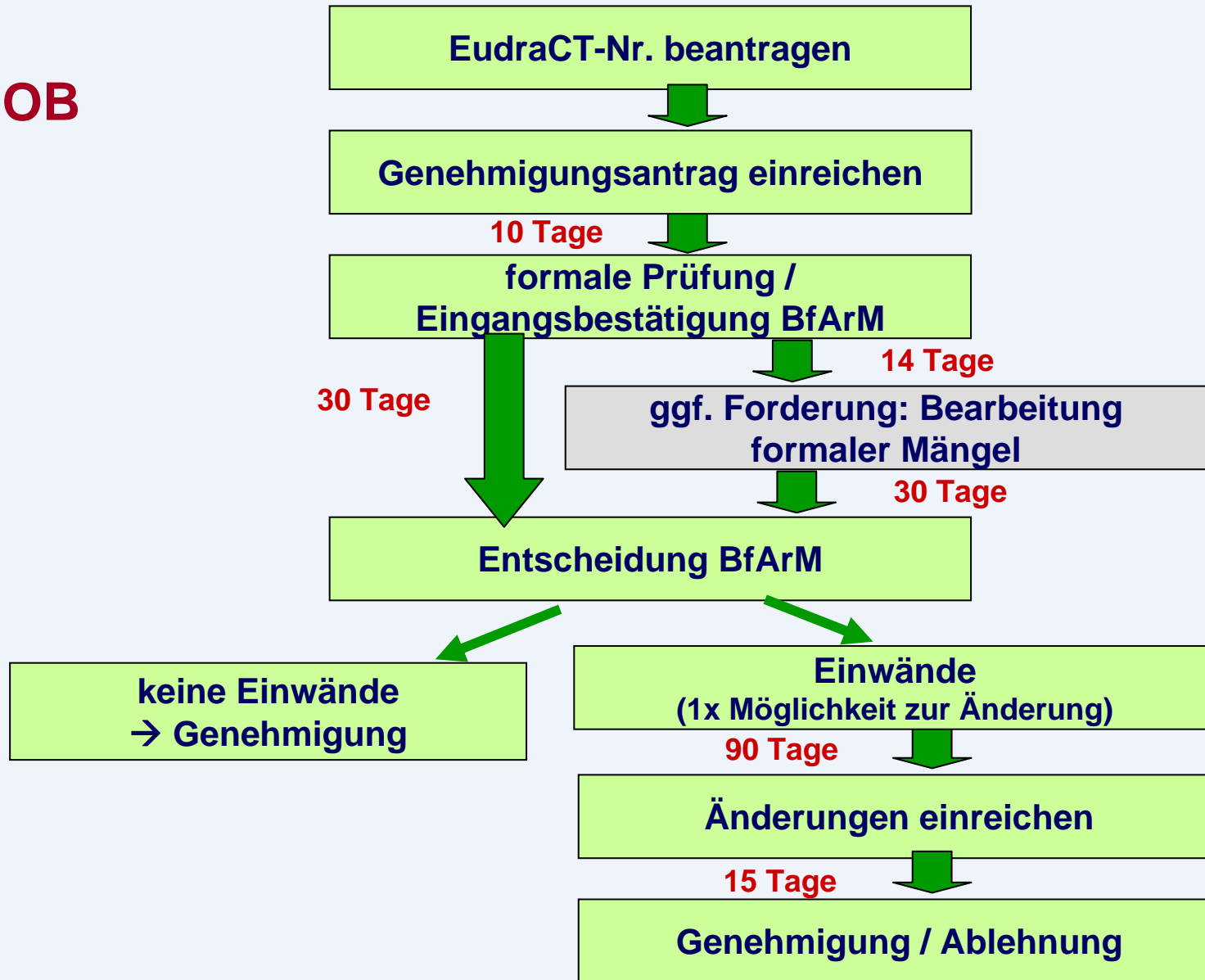


## Antragstellung - Form:

- Unterlagen papierbasiert (**4-fach**) und elektronisch auf CD-ROM
- **Modul 1 Clinical Trial Application Form** ausschließlich in Englisch, elektronisch als **XML**- und **PDF-File** (XML-File wird automatisch in EudraCT-DB erzeugt)
- alle weiteren **Unterlagen** elektronisch als **PDF-Files**, nummeriert entsprechend der Reihenfolge in der 3. Bekanntmachung (siehe vorn)
- ✓ **Ausnahme:** Antragstellung beim **PEI** für klinische Prüfungen mit monoklonalen Antikörpern, Immunglobulinen oder Fusionsproteinen nur **einfach** papierbasiert und eine elektronische Version



**BOB**



# Bewertung durch Ethikkommission

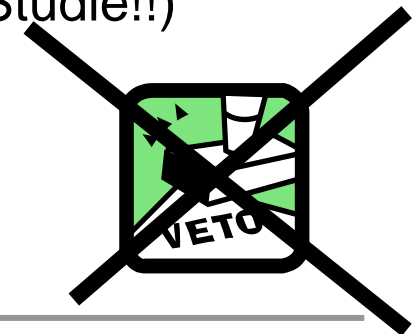
---

## **multizentrische Studien** **federführende Ethikkommission**

- für **Leiter der klinischen Prüfung** (LKP) zuständige EK;  
**inhaltliche Gesamtbewertung der Studie**

## **beteiligte Ethikkommissionen**

- EK<sub>n</sub> weiterer Prüfzentren; **Bewertung der Eignung der Prüfer und Prüfzentren** (kein Vetorecht bezgl. Inhalt der Studie!!)





# Bewertung durch Ethikkommission

---

- **Einzureichende Unterlagen gemäß Empfehlungen des Arbeitskreises medizinischer EK**
- <http://www.ak-med-ethik-komm.de/formulare.html>



## **ACHTUNG!**

Nicht verbindlich, ggf. Kontakt EKn oder Kontrolle der Websites



# Bewertung durch Ethikkommission

---

- Modul 1 Clinical Trial Application Form (siehe BOB)
- **Modul 2** deutsch oder englisch - Informationen aus Prüfplan können einkopiert werden, **keine Verweise!**
- **Begleitschreiben** für federführende und beteiligte EK  
**Checkliste** - Informationen aus Prüfplan etc. - Verweis möglich
- weitere Unterlagen nach GCP-V § 7 (2, 3) 
- **Qualifikationsunterlagen** Prüfer und **Nachweis der Eignung** der Prüfzentren 

# Bewertung durch Ethikkommission

---

## weitere Unterlagen nach GCP-V § 7 (2, 3)

- Bestätigung EudraCT-Nummer (BOB)
- Prüfplan inkl. EudraCT-Nr. (Unterschrift Sponsor/LKP bzw. Hauptprüfer) (BOB)
- Informationen über Finanzierung der Studie
- Patienteninformation und –einwilligungserklärung (BOB)
- Name, Anschrift aller Prüfeinrichtungen sowie der Hauptprüfer und des LKP (auch Angabe Zentrallabor etc.) - **Empfehlung:** alle Prüfer benennen, deren Unterlagen zur Bewertung eingereicht werden (BOB)
- Angabe der Berufe von Prüfern, die nicht Arzt sind (BOB)

# Bewertung durch Ethikkommission

---

## weitere Unterlagen nach GCP-V § 7 (2, 3)

- **Police und AVB Probandenversicherung**
- **Investigator's Brochure/Fachinformation (BOB)**
- ggf. ablehnende Bewertung/Genehmigung einer zuständigen Ethikkommission/Behörde in EU (BOB)
- **Vertragsentwürfe Sponsor – Prüfzentrum**
- bei multizentrischen Studien - **Liste aller beteiligten EKs** (Namen, Adressen)
- ggf. **deutsche Zusammenfassung** Prüfplan



# Personal und Prüfzentrum

---

Was sind **geeignete Prüfer** und **angemessene Einrichtungen**?

Bundesärztekammer 28.08.2009:

“Empfehlung zur Bewertung der Qualifikation von Prüfern  
und Geeignetheit von Prüfstellen durch Ethik-Kommissionen  
bei klinischen Prüfungen nach dem AMG”

veröffentlicht: Deutsches Ärzteblatt, 7. Januar 2010

# Personal und Prüfzentrum

---

Was sind **geeignete Prüfer** und angemessene Einrichtungen?

**Aufgaben** des **ärztlichen Prüfers** sind:

- ✓ Aufklärung und Einholung der Einwilligungserklärung,
- ✓ Beurteilung der E-/A-Kriterien und individueller Abbruchkriterien,
- ✓ Beurteilung von AE inkl. Meldung von SAE an Sponsor
- ✓ Entscheidung/Beurteilung möglicher Konsequenzen bei/nach Entblindung
- ✓ Entscheidung über diagnostische und therapeutische Maßnahmen

# Personal und Prüfzentrum

---

Was sind **geeignete Prüfer** und angemessene Einrichtungen?

Anforderung an **Qualifikation** des **ärztlichen Prüfers**:

- ✓ **Prüferqualifikation** ist immer im **Studienkontext** und nach Maßgabe des Prüfplans zu beurteilen – keine studienunabhängige Einschätzung möglich

## **Generelle Prüferqualifikation:**

- ✓ Approbation, Beachtung berufsrechtlicher Vorschriften (insbs. §§2/15 MBO),
- ✓ Fachliche Kenntnisse und Erfahrungen, Aus- und Weiterbildung
- ✓ Kenntnis der Leitlinien der Guten Klinischen Praxis – **GCP**
- ✓ Einhaltung der einschlägigen Vorschriften des **AMG** und der **GCP-V**

# Personal und Prüfzentrum

---

Was sind **geeignete Prüfer** und angemessene Einrichtungen?

## Studienspezifische Prüferqualifikation:

- ✓ Kenntnis der Prüfplans
- ✓ Kenntnisse Inhalt der Investigator's Brochure
- ✓ Ausreichend Zeit zur Durchführung klinischer Prüfungen (Patientensicherheit und Einhaltung von Standards)
- ✓ vertraut im Umgang mit Prüfpräparaten – Schulung durch Wissenschaftler, der für pharm.-tox. Prüfung verantwortlich ist



# Personal und Prüfzentrum

---

Was sind **geeignete Prüfer** und angemessene Einrichtungen?

## Studienspezifische Prüferqualifikation:

- ✓ Je nach Fragestellung und Risikopotential der Studie - Forderung nach entsprechend fachlich qualifizierten Prüfern
  - ✓ z.B. Prüfung mit Minderjährigen: Prüfer muss Erfahrung im Umgang mit Minderjährigen haben und Risikoschwelle und Belastungsgrad der Prüfung bewerten können
  
- ✓ Patienten mit unzureichenden Deutschkenntnissen sind nachweislich in ihrer Muttersprache aufzuklären

# Personal und Prüfzentrum

---

Was sind **geeignete Prüfer** und angemessene Einrichtungen?

## **Leiter der Klinischen Prüfung - Qualifikation:**

- Mindestens zweijährige Erfahrung in klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln - nachvollziehbar zu belegen
- **Eigenbelege** und **Selbstauskünfte** als Nachweise der Qualifikation sind **rechtlich strittig** ....
- **Dies bedeutet:** Teilnahme an Studien als Prüfer/ ärztlicher Mitarbeiter und an Qualifikationsmaßnahmen durch Dritte (Sponsor) belegen lassen.

# Personal und Prüfzentrum

---

## Ethikkommission

- Bewertung der Prüferqualifikation anhand angemessener Nachweise zu folgenden Aspekten:
  - **Fachliche Qualifikation** (studienbezogen)
  - **Qualifikation als Prüfer** generell (AMG/GCP-V, ICH-GCP)
  - **Finanzielle** und **vertragliche Gesichtspunkte**

# Personal und Prüfzentrum

---

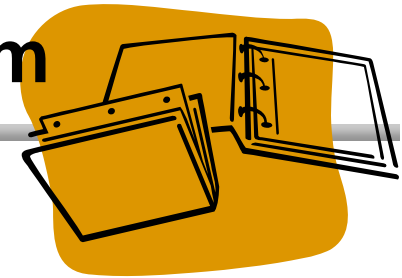
## Fachliche Qualifikation

- Grundlage Prüfplan und Nutzen-Risiko-Bewertung des Sponsors und entsprechendes Anforderungsprofil
- Sponsor muss Anforderungsprofil definieren (Prüfplan)

## Finanzielle und vertragliche Gesichtspunkte

- EK bewertet Unabhängigkeit des Prüfers

# Personal und Prüfzentrum



## Qualifikation Prüfer

- **Aktueller** Lebenslauf und andere geeignete Qualifikationsnachweise
  - Beruflicher Werdegang
  - Teilnahme an klinischen Prüfungen (EudraCT-Nr., EK-Bearbeitungsnummer)
  - Geeignete Fortbildungsnachweise (kontinuierlich)
  - Nachweis sonstiger geeigneter Tätigkeiten
  - ggf. ausgewählte **Publikationsangaben**

# Personal und Prüfzentrum



## Qualifikation Prüfer

- ✓ **Erklärung zur Kenntnis** der ICH-GCP-Guidelines, der Anforderungen des AMG und der GCP-Verordnung,
- ✓ ggf. Ergebnisse von bereits durchgeführten Audits, Inspektionen
- ✓ Angaben zu möglichen **wirtschaftlichen** und **anderen Interessen der Prüfer** im Zusammenhang mit den Prüfpräparaten



# Personal und Prüfzentrum

---

## Prüfer ohne Erfahrungen in klin. Prüfungen

- Nachweis einer angemessenen Prüferschulung inkl. Vermittlung der ethischen und rechtlichen Kenntnisse und Fertigkeiten zur Durchführung einer klinischen Prüfung

# Personal und Prüfzentrum

---

Was sind geeignete Prüfer und **angemessene Einrichtungen**?

## **Geeignetheit der Prüfstelle**

- ✓ **Eignung der Prüfstelle** ist immer im **Studienkontext** und nach Maßgabe des Prüfplans zu beurteilen – keine studienunabhängige Einschätzung möglich
- ✓ Es gibt keine Legaldefinition oder Vorgaben zur Eignung der Prüfstelle in AMG/GCP-V



# Personal und Prüfzentrum

---

## Was sind geeignete Prüfer und **angemessene Einrichtungen**?

- ✓ Anforderungen des Prüfplans müssen im Prüfzentrum und ggf. in kooperierenden Einrichtungen realisierbar sein
  - ✓ Angabe **vorhandener Mittel** und **Einrichtungen**
  - ✓ Darstellung der **prüfstelleninternen Infrastruktur** (räumliche und apparative Ausstattung)
  - ✓ ausreichend **qualifiziertes Personal** (ärztlich/nicht-ärztlich)
  - ✓ Festlegung von **Verantwortlichkeiten** im Team, inkl. Vertretungsregelungen (Delegierungsliste)

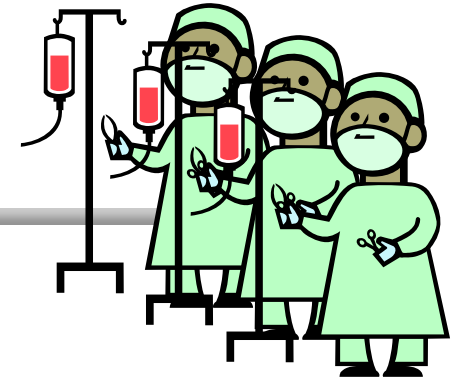
# Personal und Prüfzentrum

---

Was sind geeignete Prüfer und **angemessene Einrichtungen**?

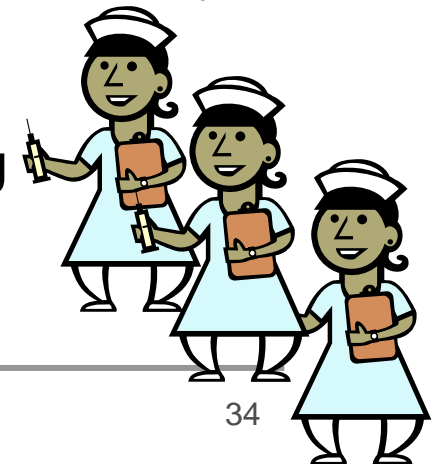
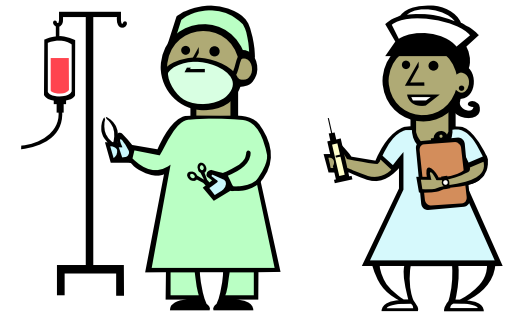
- ✓ Prüfstelleninterne **Notfallversorgung**
- ✓ Angaben zu Archivierung, Dokumentation und Sicherstellung Datenschutz
- ✓ Ausreichende Anzahl potentieller Studienteilnehmer ist nachzuweisen
- ✓ Strukturen zur Weiterbehandlung der Studienteilnehmer sind ggf. zu erläutern

# Personal und Prüfzentrum



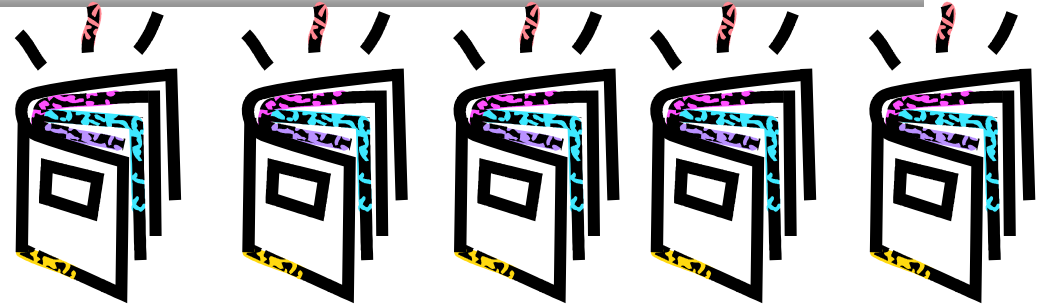
## Ethikkommission

- Bewertung **Geeignetheit der Prüfstelle** auf Basis folgender Angaben:
  - ✓ Angemessene Patientenzahl
  - ✓ Angemessene Infrastruktur
  - ✓ Ausreichend Personal
- ✓ Bei Kenntnissen über Missstände im Prüfzentrum (GCP-Verstöße) sind diese zu berücksichtigen
- ✓ Parallel laufende Studien – Begründung für Durchführung paralleler Studien wird bewertet



# Bewertung durch Ethikkommission

Antragstellung - Form:



**federführende EK**

Antragsunterlagen und alle Unterlagen der Prüfzentren/Prüfer  
papierbasiert **10fach**

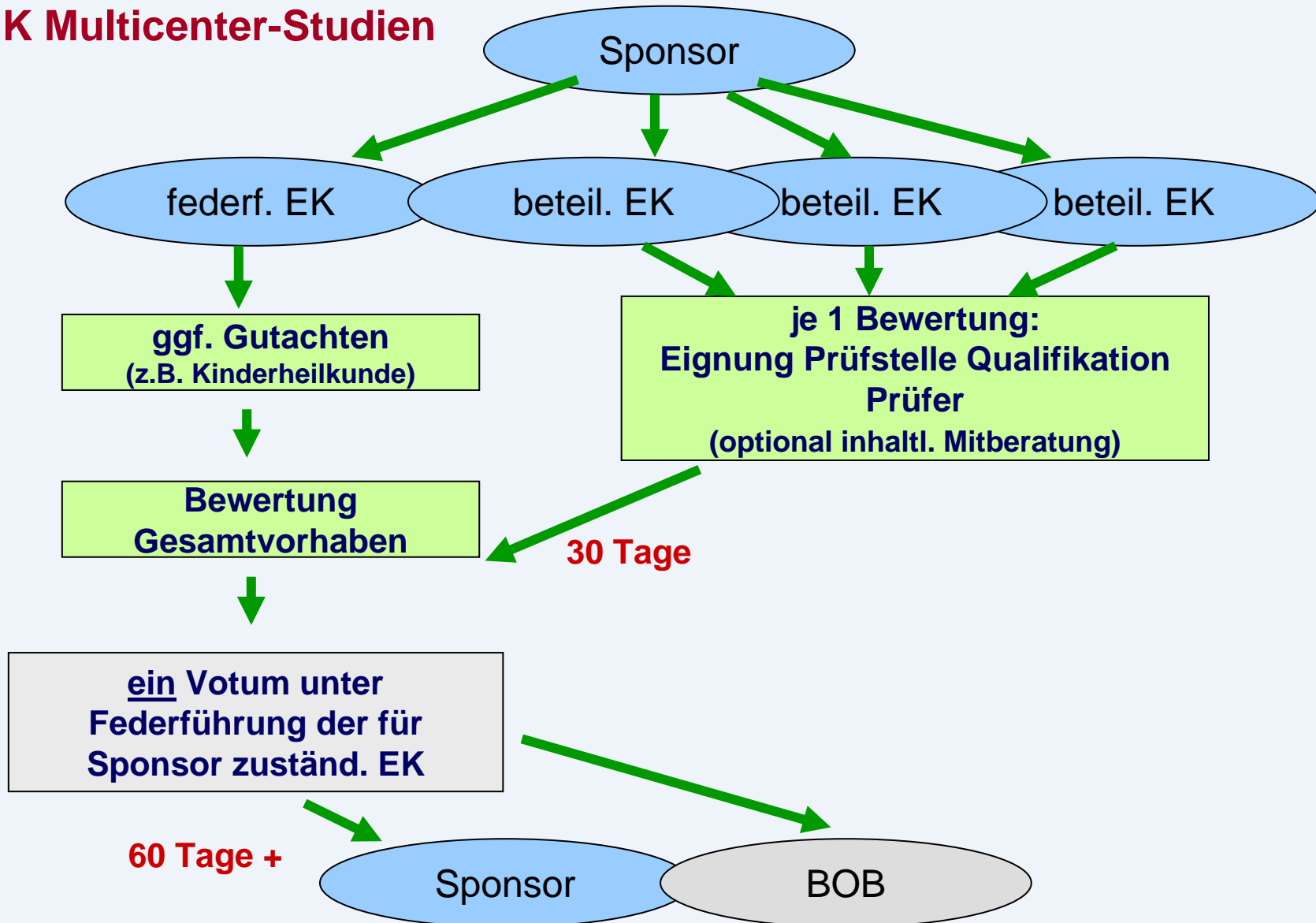
**jede beteiligte EK**

Antragsunterlagen und Unterlagen Prüfzentren/Prüfer, für die EK  
zuständig ist, papierbasiert **2fach**

**alle** Antragsunterlagen (inkl. Qualifikationsunterlagen) **elektronisch**  
als PDF-Files auf CD-ROM – pro EK ein Datenträger



## EK Multicenter-Studien



# Anzeige bei Landesbehörden

---

## §67 (1) AMG und GCP-V § 12

### Sponsor, Auftragnehmer, Prüfer

Verpflichtung zur **Anzeige** der klinischen Prüfung **vor Beginn**, bei **Änderungen** und nach **Abschluss/Abbruch** bei zuständigen **Landesbehörden**

**Kann vom Prüfer an  
den Sponsor delegiert  
werden – Vertrag!!**

zentrales Formblatt zur Anzeige unter [www.zlg.de](http://www.zlg.de) ↵

Anzeigenformular für klinische Prüfungen mit Arzneimitteln ↵

# Anzeige bei Bundesoberbehörde

---

## §67 (1) AMG

### Sponsor, Auftragnehmer, Prüfer

Verpflichtung zur **Anzeige** der klinischen Prüfung **vor Beginn** bei der **Bundesoberbehörde**

Anzeige bei Bundesoberbehörde kann **formlos** oder unter Verwendung des zentralen Formblattes zur Anzeige bei den Landesbehörden erfolgen ([www.zlg.de](http://www.zlg.de))

# Zentrales Europäisches Genehmigungsverfahren

---

- **Heads of Medicines Agencies (HMA) Clinical Trials Facilitation Group (CTFG)**
- **Voluntary Harmonisation Procedure (VHP) für EU-weite klinische Prüfungen** (ab **drei** beteiligte Länder)
  - Dokumente: **Prüfplan, IB/ SmPC, IMPD**
  - **Elektronisches Verfahren** [VHP-CTFG@VHP-CTFG.EU](mailto:VHP-CTFG@VHP-CTFG.EU)
  - ein zentraler Ansprechpartner koordiniert das Verfahren mit den Behörden der betroffenen Mitgliedsstaaten
  - **Harmonisierte wissenschaftliche Diskussion** bzgl. der geplanten Studie unter den Behörden der MS
  - ggf. Nachfragen/zusätzliches Material vom Sponsor
  - Entscheidung innerhalb **60 Tagen**
  - danach nationale Verfahren – Entscheidungen innerhalb 10 Tagen



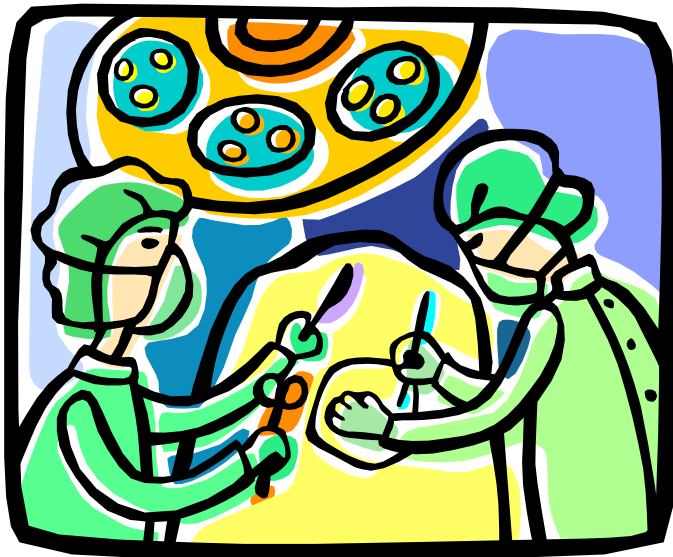
# Zentrales Europäisches Genehmigungsverfahren

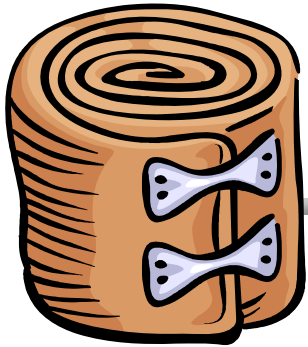
---

- Heads of Medicines Agencies (HMA) Clinical Trials Facilitation Group (CTFG)
- **Voluntary Harmonisation Procedure (VHP) für EU-weite klinische Prüfungen**
  - Verfahren ist **kostenfrei**
  - Ersetzt **NICHT** nationale Behördenverfahren, **ABER** verkürzt diese von Ø 200 Tagen auf Ø 90 Tage für eu-weite Studien
  - Ersetzt **NICHT** Bewertungsverfahren der EKn, aber viele Behörden entscheiden schon im Genehmigungsverfahren im Benehmen mit den EK und somit verkürzt sich auch hier das Verfahren
  - Verfahrensbeschreibung unter [http://www.hma.eu/uploads/media/VHP\\_version\\_2\\_March\\_2010.pdf](http://www.hma.eu/uploads/media/VHP_version_2_March_2010.pdf)

---

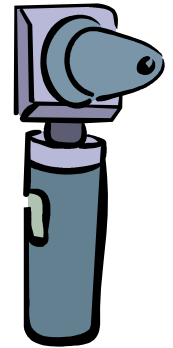
## Studien außerhalb MPG/AMG





## Studien mit Medizinprodukten **außerhalb** MPG

- Medizinprodukt **CE-zertifiziert**
- wird wie **zugelassen/zertifiziert** genutzt
- keine **zusätzlichen invasive Maßnahmen** notwendig



### §23b MPG

Die **§§ 20 bis 23a sind nicht anzuwenden**, wenn eine klinische Prüfung mit Medizinprodukten durchgeführt wird, die ... **die CE-Kennzeichnung** tragen dürfen, ....“

- ✓ **Es gilt Berufsordnung der Ärzte – Beratungspflicht bei zuständiger EK vor jedem Forschungsvorhaben am Menschen**

# Genehmigungs- und Meldepflichten anderer Forschungsvorhaben

---

Beratungspflicht des Prüfers zur Studie bei der für ihn zuständigen  
**Ethik-Kommission (lokal)**  
gemäß Berufsordnung der Ärzte

Vorgaben der lokalen Ethikkommissionen beachten – Kontakt oder Websites

**Voraussetzungen** sind u.a.:

- finalisierter Prüfplan,
- Patienteninformation und –Einwilligungserklärung,
- ggf. Probandenversicherung – vorab mit EK klären

