

Effizienz trotz regulatorischer Anforderungen – Teil 1

Die regulatorischen Anforderungen für klinische Prüfungen sind durch nationale und europäische Richtlinien deutlich gestiegen. In dieser und der folgenden Ausgabe der DZKF wollen wir Ihnen Ratschläge für die Zusammenarbeit mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte und den Ethikkommissionen geben. Zusätzlich werden wertvolle Strategien zur Optimierung der Studierendurchführung vermittelt. Der erste Teil dieser Artikelserie beschäftigt sich vor allem mit dem Genehmigungsverfahren beim BfArM.

Genehmigungsverfahren beim BfArM, Jahressicherheits- und Studienabschlussberichte, Änderung der AMG-Kostenverordnung

Die Grundlagen für den Ablauf des Genehmigungsverfahrens beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) sind in der Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung) zu finden. Das Genehmigungsverfahren gliedert sich in mehrere Abschnitte (Abb. 1):

Nach Eingang eines Genehmigungsantrages zu einer klinischen Prüfung beim BfArM erhält der Sponsor eine Eingangsbestätigung zugeschickt. Diese enthält das Eingangsdatum und die seinem Antrag zugeordnete Vorlagennummer, eine BfArM eigene Bearbeitungsnummer (403xxxx), unter welcher der Vorgang beim BfArM verwaltet wird.

Fristen des Genehmigungsverfahrens beim BfArM

Nach Eingang eines Genehmigungsantrages zu einer klinischen Prüfung prüft das BfArM innerhalb von maximal zehn Tagen, ob ein ordnungsgemäßer (d. h. vollständiger und formal korrekter) Antrag vorliegt. Innerhalb dieser Zeit erhält der Sponsor ein Schreiben vom BfArM, in welchem dem Antragsteller entweder die Vollständigkeit seiner Unterlagen bestätigt oder er aufgefordert wird, Korrekturen vorzunehmen bzw. weitere Unterlagen einzureichen (formales Mängelschreiben). Dabei sind die nachzureichenden Unterlagen in vierfacher Ausfertigung sowie als pdf-Datei auf einer CD-ROM einzureichen. Alle Änderungen bezüglich des Antragsformulars sind zusätzlich als xml-Datei auf einer CD-ROM vorzulegen. Für die Nachreichung von Unterlagen wird dem Sponsor eine Frist von 14 Tagen eingeräumt. Sollte diese Frist nicht ausreichen, so kann unter Angabe von Gründen und eines konkreten Zeitraums formlos eine Fristverlängerung beantragt werden. Bei Nachreichung von Unterlagen beginnt die formale Prüfung beim BfArM erneut mit einer Frist von maximal zehn Tagen. Dem Sponsor wird mit Bestätigung der formalen Vollständigkeit mitgeteilt, wenn dem BfArM ein ordnungsgemäßer Genehmigungsantrag vorlag.

Erst nachdem ein ordnungsgemäßer Antrag beim BfArM vorliegt, erfolgt eine inhaltliche Prüfung der Unterlagen. Für diese Prüfung hat das BfArM eine Frist von maximal 30 Tagen, die vom Eingangsdatum der vollständigen Unterlagen an berechnet wird. Fällt das Fristende auf ein Wochenende (Samstag, Sonntag) oder auf einen bun-

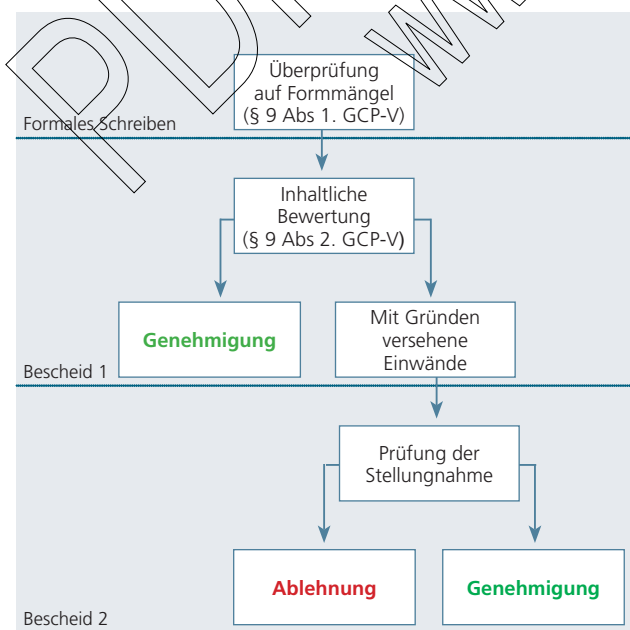


Abbildung 1
Das Genehmigungsverfahren.

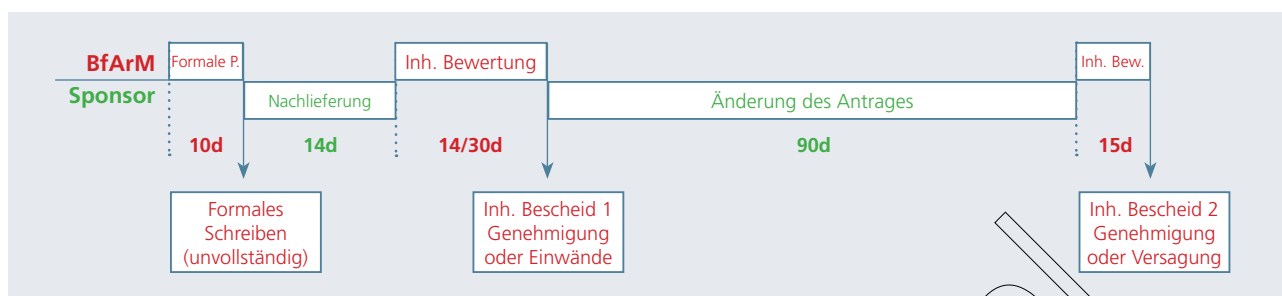


Abbildung 2a

Fristen des Genehmigungsverfahrens bei der Bundesoberbehörde bei Vorliegen von formalen Mängeln.

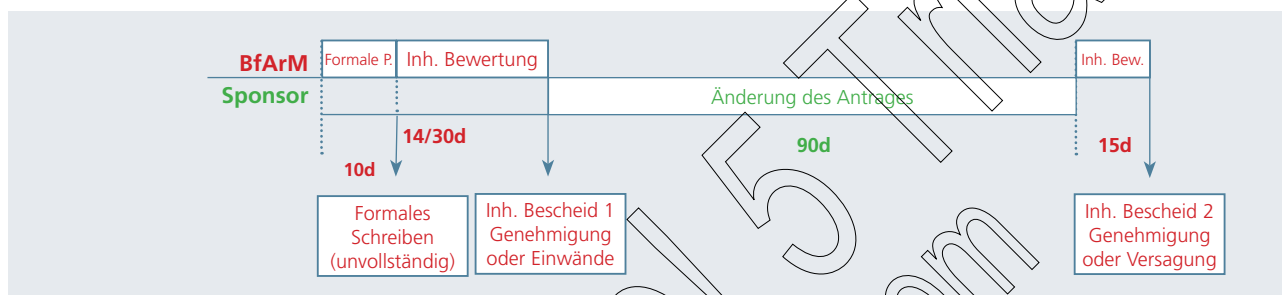


Abbildung 2b

Fristen des Genehmigungsverfahrens bei der Bundesoberbehörde bei Vorliegen ohne formale Mängel.

deseinheitlichen Feiertag, so verschiebt sich das Fristende auf den nächsten Werktag. Innerhalb dieser Frist wird dem Sponsor entweder die Genehmigung für die klinische Prüfung erteilt oder der Sponsor erhält mit Gründen versehene Einwände gegen die Durchführung der klinischen Prüfung (inhaltlicher Bescheid 1). Im Fall von Einwänden hat der Sponsor dann 90 Tage Zeit, durch Nachreichung von Unterlagen die Einwände des BfArM auszuräumen. Diese Frist ist gesetzlich vorgegeben und kann durch das BfArM grundsätzlich nicht verlängert werden. Bei Nachreichung von Unterlagen nach der inhaltlichen Prüfung stehen dem BfArM nun maximal 15 Tage zur Verfügung, die nachgereichten Unterlagen zu prüfen und dem Sponsor die abschließende Bewertung mitzuteilen. Als abschließende Bewertung kann eine Genehmigung oder eine Versagung des Antrages ausgesprochen werden (inhaltlicher Bescheid 2).

Fristen des Genehmigungsverfahrens bei der Bundesoberbehörde

- Bei Vorliegen von formalen Mängeln (Abb. 2a)
- Ohne formale Mängel (Abb. 2b)

Wie in der Abbildung 2a zu entnehmen, verlängert sich bei Vorliegen formaler Mängel der Zeitraum bis zu einer inhaltliche Prüfung der Unterlagen durch das BfArM und damit bis zu einer möglichen Genehmigung der klinischen Prüfung um ca. zwei Wochen. Diese Zeit kann gerade bei knappem Zeitbudget eine erhebliche Verzögerung und möglicherweise Mehrkosten bedeuten.

Die häufigsten formalen Mängel, die vom BfArM beanstandet werden, sind:

- fehlende Kennzeichnungsentwürfe in deutscher Sprache,

- fehlende Herstellererlaubnis,
- fehlende EudraCT-Nummer auf dem Anschreiben oder dem Prüfplan,
- fehlender Prüfplan-Code des Sponsors im Anschreiben oder auf dem Prüfplan,
- unvollständige elektronische Einreichung (xml-Datei und pdf-Datei fehlen),
- fehlende Unterschriften des Sponsors und des Leiters der klinischen Prüfung auf dem Prüfplan.

Häufig werden Unterlagen vergessen oder die Einreichung wird nicht für notwendig erachtet. Gerade hier können Checklisten helfen, die Vollständigkeit der Unterlagen zu überprüfen bzw. kosten- und zeitintensive Nachlieferungen zu ersparen.

Zwar existiert eine von der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) veröffentlichte Checkliste, deutsche Besonderheiten werden hier jedoch nicht berücksichtigt. Die erforderlichen Antragsunterlagen sind im Paragraph 7 in den Absätzen 2 und 4 der GCP-Verordnung aufgeführt. Zusätzliche Hinweise und Erläuterungen sind in der 3. Bekanntmachung zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln am Menschen zu finden, die gemeinsam vom Paul-Ehrlich-Institut und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte veröffentlicht wurde.

Hiernach ist z. B. die Kopie des Bestätigungsschreibens für die von der Europäischen Datenbank vergebene EudraCT-Nummer vorzulegen. Dabei sollte darauf geachtet werden, dass der bei der Beantragung der EudraCT-Nummer angegebene Prüfplancode mit den Angaben auf dem Prüfplan sowie im EudraCT-Antragsformular identisch sind. Sofern der Prüfplan vor Beantragung der EudraCT-Nummer gedruckt wurde, kann die EudraCT-Nummer auch mittels Aufkleber oder handschriftlich auf dem Prüfplan aufgebracht werden. Die geforderte Bestätigung,

dass betroffene Personen über die Weitergabe ihrer pseudonymisierten Daten aufgeklärt werden, sollte als separate und vom Sponsor unterschriebene Bestätigung dem Antrag beigelegt werden. Hilfe beim Ausfüllen des Antragsformulars gibt das auf der Webseite der EMA veröffentlichte Handbuch.^[1] Ein Beispiel für eine Checkliste finden Sie hier (Tab. 1-2).

Integrierte Studienprotokolle

Klinische Prüfungen, die mehrere Studienabschnitte beinhalten, werden als integrierte Studienprotokolle bezeichnet. Gemäß der EG-Richtlinie 2001/20 ist für eine klinische Prüfung der Grundsatz zu beachten: „Jede klinische Prüfung muss eine primäre Fragestellung haben“. Dabei kann eine klinische Prüfung mehrere Teile enthalten, sofern der Grundsatz einer einzigen konfirmatorischen Fragestellung im Wesentlichen eingehalten wird. So können in der frühen Entwicklungsphase mehrere Abschnitte innerhalb einer klinischen Prüfung (z. B. Einmalgabe, Mehrfachgabe und Nahrungsinteraktion) zusammengefasst werden.

In diesen Fällen sollte im Prüfplan eine maximale Dosis bzw. eine maximale Exposition festgelegt werden. Die Sicherheitsabstände zu den relevanten Tierspezies sollten in der Nutzen-Risiko-Bewertung diskutiert werden. Zusätzlich sollten Kriterien für die Entscheidung über die nächst höhere Dosisgruppe im Prüfplan festgelegt werden. Hier kann z. B. beschrieben werden, dass die Dosiseskala­tion spätestens dann gestoppt wird, wenn die minimal intolerierbare Dosis (MID) bzw. die maximal tolerable Dosis (MTD) erreicht wird. In Einzelfällen kann das BfArM das Vorlegen von Sicherheitsberichten (z. B. vor Beginn der Mehrfachgabe) anordnen. Für Prüfpräparate, welche entsprechend der Leitlinie „Guideline on Strategies to Identify and Mitigate Risks for First-in-Human Clinical Trials with Investigational Medicinal Products“ potenziell schwerwiegende Nebenwirkungen bei der Erstanwendung am Menschen auslösen können, sind integrierte Studienprotokolle bei der Erstanwendung am Menschen nicht geeignet. Das BfArM weist auf seiner Homepage darauf hin, dass bei integrierten Studienprotokollen der Bearbeitungsaufwand entsprechend höher ist und daher eine Gebüh­renerhöhung in Abhängigkeit vom Bearbeitungsaufwand festgelegt werden kann.

Jahressicherheitsberichte (annual safety report, ASR)

Entsprechend § 13 Abs. 6 der GCP-V hat der Sponsor während der Dauer der klinischen Prüfung einmal jährlich oder auf Verlangen eine Liste aller während der klinischen Prüfung aufgetretenen Verdachtsfälle schwerwiegender Nebenwirkungen sowie einen Bericht über die Sicherheit der betroffenen Personen vorzulegen. Dieser Jahressicherheitsbericht muss der zuständigen Ethikkommission, 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, vorgelegt werden. Das Ziel des Jahressicherheitsberichtes ist es, relevanten Sicherheitsinformationen über ein Prüfpräparat präzise zu beschreiben und die Sicherheitsbedingungen der eingeschlossenen Probanden bzw. Patienten zu bewerten.

Entsprechend der Leitlinie „Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use“ (ENTR/CT3^[2]) sollte der Jahressicherheitsbericht in drei Teile gegliedert sein:

- Bericht zur Sicherheit der Prüfungsteilnehmer der betreffenden klinischen Prüfung,
- Liste aller Verdachtsfälle schwerwiegender Nebenwirkungen (inklusive aller SUSARs),
- zusammenfassende Liste der Verdachtsfälle schwerwiegender Nebenwirkungen (spezifiziert nach Organsystem, Behandlungsarm und Typ der Nebenwirkung).

Der Jahressicherheitsbericht sollte den Zeitraum von einem Jahr umfassen, beginnend mit dem Datum der ersten Genehmigung der betreffenden klinischen Prüfung durch die zuständige Behörde eines Mitgliedsstaates (internationales Geburtsdatum). Der Jahrestag dieses Datums („data lock point“) wird als Stichtag für die einzuschließenden Daten des jährlichen Sicherheitsberichtes festgelegt. Der Sponsor sollte die Jahressicherheitsberichte innerhalb von 60 Tagen nach diesem Stichtag einreichen.

Die Vorlage des Jahressicherheitsberichtes erfolgt mittels eines formlosen Anschreibens, welche die EudraCT-Nummer bzw. die Vorlagennummer enthalten sollte. Sofern der Jahressicherheitsbericht zu mehreren klinischen Prüfungen vorgelegt wird, so sollten alle betroffenen klinischen Prüfungen mit Angabe der EudraCT-Nummer und der Vorlagennummer aufgeführt werden. Das Anschreiben sollte zusätzlich eine kurze Stellungnahme enthalten, inwieweit sich durch den Jahressicherheitsbericht die Nutzen-Risiko-Bewertung innerhalb der laufenden klinischen Prüfung ändert. Ist es notwendig, aufgrund eines Jahressicherheitsberichtes die Nutzen-Risiko-Bewertung erneut zu überprüfen, kommen besondere unverzügliche Meldepflichten nach § 13 Abs. 4 GCP-V zur Anwendung.

Der Jahressicherheitsbericht sollte in schriftlicher und wenn möglich in elektronischer Form (pdf-Datei) vorgelegt werden. Zusätzlich sollte die Version und das Versionsdatum des Referenzdokumentes, welches für die Einschätzung der Erwartetheit von Nebenwirkungen herangezogen wurde, innerhalb des Anschreibens oder des Jahressicherheitsberichtes angegeben werden.

Bei mehreren klinischen Prüfungen mit demselben Prüfpräparat sollten die Sicherheitsberichte für alle diese klinischen Prüfungen in einem Jahressicherheitsbericht zusammengefasst werden. Der „data lock point“ sollte sich dann an der ersten Genehmigung der ersten klinischen Prüfung in einem Mitgliedstaat der Europäischen Union der ersten klinischen Prüfung orientieren.

Falls ein Prüfpräparat eine Zulassung besitzt und der Sponsor einer klinischen Prüfung gleichzeitig auch der Zu-

Unterlagen (1/2)		vorhanden	nicht zutreffend	Bemerkungen (z. B. Angabe des Fundortes)
Kopie des Bestätigungsschreibens für die von der Europäischen Datenbank vergebene EudraCT-Nummer des Prüfplans				
Begleitschreiben mit folgendem Inhalt:	Schreiben in deutscher Sprache			
	Unterzeichnet vom Sponsor oder seinem Vertreter			
	Name oder Firma und der Anschrift des Sponsors			
	sofern vorhanden seines in der EU oder dem EWR niedergelassenen Vertreters			
	EudraCT-Nummer			
	Prüfplancode des Sponsors			
	Titel der klinischen Prüfung			
	Hinweisen auf Besonderheiten (z. B. erstmalige Anwendung des Wirkstoffs am Menschen, Anwendung erfolgt bei einer speziellen Population von Probanden oder Patienten)			
Prüfplan der klinischen Prüfung:	unterzeichnet vom Sponsor oder seinem Vertreter und vom Hauptprüfer oder vom Leiter der klinischen Prüfung			
	EudraCT-Nummer			
	vollständiger Titel (und falls vorhanden Arbeitstitel) der klinischen Prüfung			
	Prüfplancodes des Sponsors			
	Version und Datum der Autorisierung auf dem Titelblatt			
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				[z. B. siehe im Antragsformular unter B.1 und B.2]
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				[z. B. siehe im Antragsformular unter G.1-3]
Angabe der Berufe von Prüfern, die nicht Arzt sind				
Prüferinformation/ Investigator's Brochure (IB)	Version			
	Datum der Autorisierung auf dem Titelblatt			
Bezeichnung und Charakterisierung der Prüfpräparate und ihrer Wirkstoffe				[z. B. siehe im Antragsformular unter G.1-3]
Gegenstand der klinischen Prüfung und ihre Ziele				[z. B. siehe Prüfplan S. ___]
Anzahl, Alter und Geschlecht der betroffenen Personen				[z. B. siehe Prüfplan S. ___]
Erläuterung der Kriterien für die Auswahl der betroffenen Personen sowie der hierzu zu Grunde gelegten statistischen Erwägungen				[z. B. siehe Prüfplan S. ___]
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				[z. B. siehe Prüfplan S. ___]
Plan für eine Weiterbehandlung und medizinische Betreuung der betroffenen Personen nach dem Ende der klinischen Prüfung				[z. B. siehe im Antragsformular unter F.5]
Ablehnende Bewertungen/Genehmigung mit Auflagen der Ethikkommission (anderer Mitgliedstaaten der EU oder EWR)/der zuständigen Behörde (anderer Mitgliedstaaten der EU oder EWR)				[z.B. siehe im Antragsformular unter H.2 und H.3]

Tabelle 1
Checkliste Unterlagen (1/2).

Unterlagen (2/2)		vorhanden	nicht zutreffend	Bemerkungen (z. B. Angabe des Fundortes)	
„Einwilligungs- erklärung zum Datenschutz“	Passus, das betroffene Pers. über die Weitergabe ihrer pseudonym. Daten im Rahmen d. Dokumentations- und Mitteilungspflichten aufgeklärt werden			[z. B. siehe separates, vom Sponsor unterschriebenes Schreiben]	
	Passus, das betroffene Pers., die der Weitergabe nicht zustimmen, nicht in die klinische Prüfung eingeschlossen werden			[z. B. siehe separates, vom Sponsor unterschriebenes Schreiben]	
Bezugnahme auf vorherige klinische Prüfungen mit Angabe der BfArM-internen Vorlagennummer					
Bezeichnung und Anschritt:	der zuständigen Ethikkommission			[z.B. siehe im Antrags- formular unter J]	
	der zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten der EU und EWR				
Ausgefülltes EudraCT-Antragsformular	in schriftlicher Form				
	in elektronischer Form (pdf- und xml- Datei)				
in elektronischer Form (pdf- und xml-Datei)	Unterlagen über Qualität und Herstellung			[siehe BfArM-Startseite . Arzneimittel . Vor der Zulassung . Klinische Prüfung . FAQ']	
	Unterlagen über die pharmakologisch-toxikologischen Prüfungen				
	Entwurf der vorgesehenen Kennzeichnung des/der Prüfpräparates/e entsprechend § 5 GCP-V in dt. Sprache				
	Kopie Herstellungserlaubnis aller Hersteller mit Sitz (in der EU oder dem EWR				
	Kopie Einfuhrerlaubnis in die EU				
	Unterlagen über Ergebnisse von bisher durchgeführten klinischen Prüfungen				[z. B. siehe Prüferinforma- tion (IB)]
	zusammenfassende Nutzen-Risiko-Bewertung				[z. B. siehe Prüfplan S. _]
Nachweis einer Versicherung nach § 40 Abs. 1 Satz 3 Nr. 8 und Abs. 3 AMG bei xenogenen Zelltherapeutika					
Datum und Unterschrift					

* „Wie sollte die Tabelle zur Ergebnisdarstellung im präklinischen Teil aussehen?“

Tabelle 1 (Fortsetzung)
Checkliste Unterlagen (1/2).

lassungsinhaber ist, können die Jahressicherheitsberichte mit dem periodischen Sicherheitsbericht (periodic safety update report, PSUR) harmonisiert werden. Dies bedeutet, dass der Stichtag des Jahressicherheitsberichts dann auf den Jahrestag des internationalen Geburtsdatums des Präparates (= Datum der Erstzulassung in einem Mitgliedstaat der EU) gesetzt werden kann. Allerdings müssen PSUR und Jahressicherheitsbericht als jeweils separate Dokumente beim BfArM vorgelegt werden.

Studienabschlussberichte

Entsprechend § 13 Abs. 9 der GCP-Verordnung ist vom Sponsor innerhalb eines Jahres nach Beendigung der klinischen Prüfung eine Zusammenfassung des Berichtes über die klinische Prüfung der zuständigen Bundesoberbehörde

und der zuständigen Ethikkommission vorzulegen, welcher alle wesentlichen Ergebnisse der klinischen Prüfung abdeckt. Dabei muss zu jeder klinischen Prüfung, unabhängig davon, ob diese vollständig abgeschlossen oder vorzeitig beendet wurde, ein Abschlussbericht vorgelegt werden. Da ein Studienabschlussbericht erst nach weltweiter Beendigung der Studie erstellt werden kann, gilt hier das tatsächliche Ende der klinischen Prüfung als Startdatum für die Frist. Der Studienabschlussbericht sollte entsprechend der Leitlinie „Structure and Content of Clinical Study Reports“ (CPMP/ICH/137/95^[3]) Annex 1 aufbauen. Für die Vorlage bei BfArM sollte ein formloses Anschreiben mit Angaben der EudraCT-Nummer/Vorlagennummer verwendet werden. Dabei ist lediglich die Synopse des Studienberichtes als schriftliches und wenn möglich elektronisches Exemplar (pdf-Datei) vorzulegen.

Zweite Verordnung zur Änderung der AMG-Kostenverordnung

Grundsätzlich ist zu beachten, dass für das Genehmigungsverfahren von klinischen Prüfungen, für die Genehmigung von nachträglichen Änderungen sowie für die Jahressicherheitsberichte vom BfArM Kosten erhoben werden. Grundlage hierfür ist die Kostenverordnung für die Zulassung von Arzneimitteln durch das BfArM (AMG-Kostenverordnung).

Die Zweite Verordnung zur Änderung der AMG-Kostenverordnung ist am 1. Mai 2008 in Kraft getreten.^[4] Mit der Änderung wurden die Kostenziffern für Amtshandlungen im Rahmen klinischer Prüfungen vereinfacht. So wird nun zwischen klinischen Prüfungen mit Prüfpräparaten unterschieden, welche keine Marktzulassung in einem

EU-Mitgliedstaat haben und klinischen Prüfungen mit Prüfpräparaten, die in einem EU-Mitgliedstaat zugelassen sind. Für die erstmalige Vorlage einer klinischen Prüfung mit einem nicht-zugelassenem Prüfpräparat fallen höhere Kosten an (Kostenziffer 12.1.1) als für klinische Prüfungen mit einem nicht-zugelassenen Prüfpräparat, zu dem bereits klinische Prüfungen genehmigt wurden (Nachfolgestudien, Kostenziffer 12.1.2.1-12.1.2.3). Daher sollte im Anschreiben immer auf vorhergehende Studien mit demselben Prüfpräparat hingewiesen werden. Die Kostensätze für Nachfolgestudien sind nach Phase und wissenschaftlichem Bearbeitungsaufwand (ohne/mit Neubewertung) gestaffelt.

Für klinische Prüfungen mit einem zugelassenen Prüfpräparat wird nun nicht mehr zwischen den Phasen der klinischen Prüfung unterschieden. Hier wurde eine ein-

		Euro
12	Amtshandlungen im Rahmen klinischer Prüfungen	
12.1	Genehmigungserteilung nach § 40 Abs. 1 Satz 2 i. V. m. § 42 Abs. 2 AMG	
12.1.1	Erstmalige Vorlage eines Prüfplans zu einem Prüfpräparat in Phase I, II oder III	3.700
12.1.2	Nachfolgestudie eines nach Nummer 12.1.1 bewerteten Prüfpräparates in Phase I, II oder III	
	Nachfolgestudie ohne Neubewertung von Unterlagen	1.500
	Nachfolgestudie mit Neubewertung von Unterlagen in Phase I	1.900
	Nachfolgestudie mit Neubewertung von Unterlagen in Phase II oder III	2.100
12.1.3	Klinische Prüfung mit einem Prüfpräparat, das eine Marktzulassung in einem EU-Mitgliedstaat hat; die Anwendung des Prüfpräparates erfolgt innerhalb oder außerhalb der zugelassenen und in der Fachinformation ausgewiesenen Anwendungsbedingungen	1.700
12.1.4	Prüfung zum Nachweis der Bioäquivalenz	2.100
12.1.5	Genehmigung nach § 42 Abs. 3 AMG i. V. m. § 9 Abs. 2 Satz 2 und 3 GCP-V bei Vorlage ergänzender Unterlagen, die eine wissenschaftliche Bearbeitung erfordern	730
12.1.6	Genehmigung von Änderungen nach Beginn einer klinischen Prüfung nach § 42 Abs. 3 AMG i. V. m. § 10 GCP-V	
	Genehmigungspflichtige Änderungen, die eine wissenschaftliche Bearbeitung erfordern	1.100
	sonstige Änderungen	720
12.2	Bewertung von Jahresberichten zur Sicherheit der Prüfungsteilnehmer nach § 42 Abs. 3 AMG i. V. m. § 13 Abs. 6 GCP-V	
12.2.1	Jahresberichte zu monozentrischen klinischen Prüfungen	500
12.2.2	Jahresberichte zu multizentrischen klinischen Prüfungen	1.000
12.2.3	Jahresberichte über eine Anzahl von mehr als fünf klinischen Prüfungen mit dem gleichen Prüfpräparat	2.500
12.3	Prüfung von genehmigungsbezogenen Angaben nach § 42 Abs. 3 AMG i. V. m. § 9 Abs. 5 der GCP-V (GCP-Inspektionen), je nach Personal- und Sachaufwand	5.000 bis 25.000
12.4	Bearbeitung der für die EudraCT-Datenbank bestimmten Angaben nach § 14 Abs. 3 GCP-V, soweit nicht durch Nummern 12.1 erfasst	250
15.2	Maßnahmen nach § 42a AMG, je nach Personal- und Sachaufwand	30 bis 3 700

[1] http://www.bmg.bund.de/cdn_040/nn_603266/SharedDocs/Download/DE/Gesetze-und-Verordnungen/Zweite-VO-zur-Aenderung-der-AMGKostVO-pdf,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/Zweite-VO-zur-Aenderung-der-AMGKostVO-pdf.pdf

Tabelle 2

Auszug aus der Zweiten Verordnung zur Änderung der AMG-Kostenverordnung

heitliche Kostenziffer (12.1.3) eingeführt. Auch der zusätzliche Kostensatz für die wissenschaftliche Bewertung von ergänzenden Unterlagen aufgrund eines inhaltlichen Bescheides 1 mit Einwänden (Kostenziffer 12.1.5) wurde vereinheitlicht.

Neu eingeführt wurde, dass auch für „sonstige“, also nicht-genehmigungspflichtige nachträgliche Änderungen Gebühren erhoben werden können (Kostenziffer 12.1.6.2). Zusätzlich ist nun auch die Übermittlung von Angaben an die EudraCT-Datenbank nach Genehmigung einer klinischen Prüfung kostenpflichtig (Kostenziffer 12.4). Es empfiehlt sich daher, nicht-genehmigungspflichtige nachträgliche Änderungen, sofern sie dem BfArM zur Kenntnis gegeben werden sollen, oder Aktualisierungen des Antragsformulars zu sammeln und quartalsweise vorzulegen.

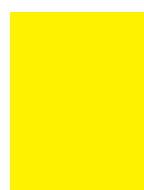
Sofern Maßnahmen nach §42a AMG erforderlich werden (Rücknahme, Widerruf und Ruhen der Genehmigung) können je nach Personal- und Sachaufwand nun 30 bis 3700 Euro (Kostenziffer 15.2) erhoben werden. Die Kostenziffern zu Jahressicherheitsberichten (Kostenziffer 12.2.1-12.2.3) bleiben unverändert.

Auszug aus der Zweiten Verordnung zur Änderung der AMG-Kostenverordnung (siehe Tab. 2).

Im Rahmen eines Seminars des Colloquium Pharmaceuticum mit dem Titel „Effizientere klinische Studien“ wurden diese Strategien zur Optimierung bei Antragstellung bei Ethikkommission und Behörde sowie bei Prüfzentren und Studierendurchführung praxisnah behandelt. Weitere Informationen zu den Seminaren von Colloquium Pharmaceuticum finden Sie auch unter www.dzkg-weiterbildung.de mit dem QuickCode CO0001. Bitte geben Sie die Ziffer ganz oben links in das Feld „QuickCode“ ein und klicken Sie dann auf „los“.

LITERATUR

- [1] <http://eudract.eudra.org/docs/EUD151UserManualSecure.pdf>
- [2] http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-10/21_susak_rev2_2006_04_11.pdf
- [3] <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/013795en.pdf>
- [4] http://www.bmg.bund.de/clin_040/nn_603266/SharedDocs/Download/DE/Gesetze-und-Verordnungen/Zweite-VO-zur-Aenderung-der-AMG-KostVO.pdf;templateId=raw,property=publicationFile.pdf/Zweite-VO-zur-Aenderung-der-AMGKostVO.pdf.pdf
- [5] www.ak-med-ethik-komm.de/
- [6] http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-10/11_ca_14-2005.pdf



DR. MED. JANET SCHRIEVER

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
 Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
 D-53175 Bonn
 Tel.: +49 228 207 3147
 E-Mail: schriever@bfarm.de