

Die EudraCT-Datenbank bei der EMEA zur Erfassung klinischer Prüfungen in Europa

Mit der Richtlinie 2001/20/EG [1] des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedsstaaten über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln (GCP-Richtlinie) wurde den EU-Mitgliedsstaaten auferlegt, die erforderlichen Rechts- und Verwaltungsvorschriften zur Implementierung dieser Richtlinie zum 1. Mai 2003 zu erlassen und bis zum 1. Mai 2004 umzusetzen. In Deutschland geschah dies mit der 12. AMG-Novelle [2] am 6. August 2004 und mit der GCP-Verordnung [3] am 9. August 2004. In der GCP-Verordnung sind u. a. die Angaben und Unterlagen aufgeführt, die vom Sponsor an die zuständigen Bundesoberbehörden zur Genehmigung bzw. der zuständigen Ethikkommission zur zustimmenden Bewertung vorzulegen sind. Ein wichtiger Teil dieser Angaben ist die so genannte EudraCT-Nummer, die der eindeutigen Identifizierung einer klinischen Studie in Europa dient. Im Folgenden soll kurz beschrieben werden, wie der Antragsteller eine EudraCT-Nummer für eine spezifische klinische Prüfung erhält und welche Vorteile die Eingabe von Kerndaten einer klinischen Prüfung in der EudraCT-Umgebung [4] der European Medicines Agency (EMA) für Antragsteller und Behörden mit sich bringt.

EudraCT-Umgebung der EMA

Auf den Internetseiten der EMA liegen 2 verschiedene Seiten vor, die vor allem in-

haltlich, aber auch räumlich getrennt sind und der Eingabe von Daten zu klinischen Prüfungen durch Antragsteller bzw. der Erfassung und Auswertung durch Behörden dienen. Auf der Seite für Antragsteller werden keine Daten abgelegt oder gespeichert. Damit wird ihr Schutz vor unerlaubtem Zugriff über das Internet sichergestellt. Auf der Seite für die Behörden können die Daten einer klinischen Prüfung nach der Antragstellung durch die Behörde in die Datenbank eingegeben werden. Sie stehen dann allen EU-Mitgliedsstaaten zur Information zur Verfügung. Der Zugang zur Behördendatenbank wird sowohl durch die EMA als auch durch die zuständigen Behörden in den Mitgliedsländern geregelt und eingeschränkt.

Zugangsberechtigung zur EudraCT-Datenbank

In Deutschland besitzen momentan nur Mitarbeiter des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) Zugriffsrechte auf die Daten der Behördendatenbank. Der direkte Zugriff von Ethikkommissionen oder anderen an der Durchführung des Arzneimittelgesetzes beteiligten Behörden ist zurzeit nicht vorgesehen. Trotzdem ist auch heute schon, z. B. durch die Einrichtung von Kontaktstellen für klinische Prüfungen bei den Bundesoberbehörden [PEI: Referat für klin. Prüfungen, Klinpruef@pei.de, Tel. +49 (0) 6103 771810], die Möglichkeit gegeben, auch kurzfristig im Rahmen der Aufgaben von Ethikkommissionen oder

Überwachungsbehörden Informationen über klinische Prüfungen aus der Europäischen Datenbank zu erhalten.

Pharmazeutische Unternehmen, Patientengruppen oder deren Interessenvertretungen haben keinen Zugriff auf die EudraCT-Datenbank. Sie sind jedoch bei der Konzeption der Datenbank, der Optimierung und der Verbesserung von Sicherheitsstandards, soweit keine vertraulichen Daten betroffen sind, innerhalb einer Arbeitsgruppe des EMA (JOG EudraCT) beteiligt.

EudraCT-Umgebung für Antragsteller

Die Umgebung für Antragsteller dient folgenden Aufgaben (■ **Abb. 1**):

- Beantragung eines Sicherheitsschlüssels zur Beantragung einer EudraCT-Nummer,
- Beantragung der EudraCT-Nummer,
- Eingabe von administrativen/inhaltlichen Daten der klinischen Prüfung,
- Erstellung von ausgefüllten Antragsformularen für zuständige Behörden und Ethikkommissionen, die im gesamten EU-Raum gültig sind,
- Herunterladen von Formularsätzen für die Beantragung von wesentlichen Änderungen einer klinischen Prüfung,
- Herunterladen von Formularsätzen für die Anzeige der Beendigung einer klinischen Prüfung.

Die EudraCT-Nummer wird automatisiert innerhalb weniger Minuten nach Beantragung durch die Datenbank per E-

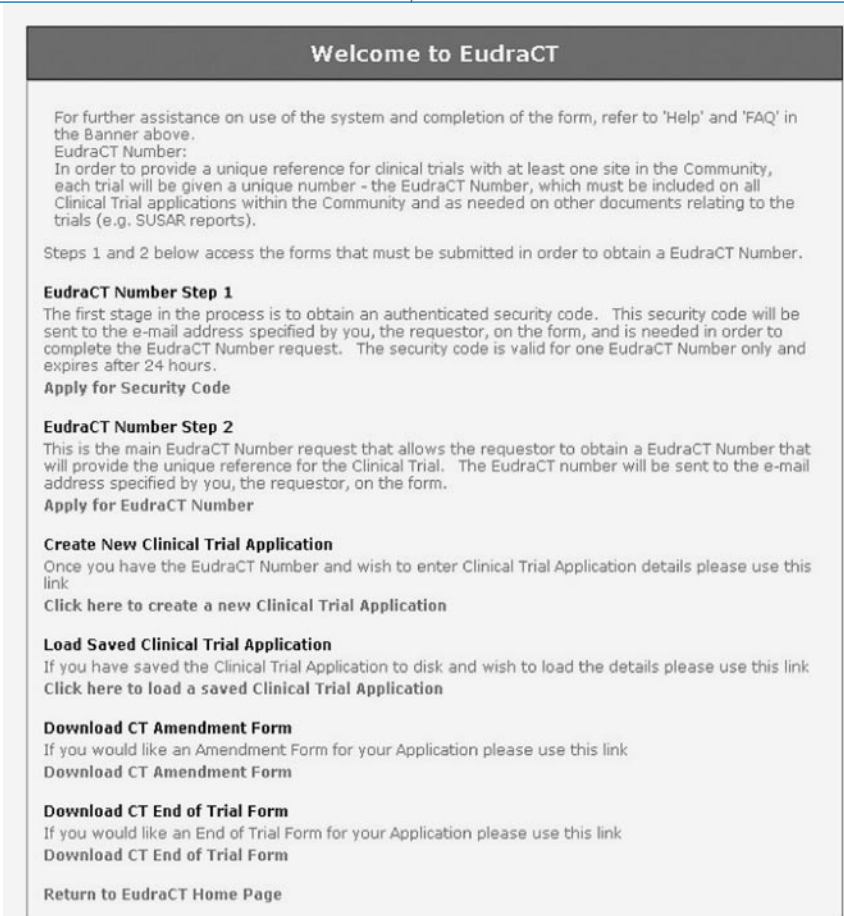


Abb.1 ▲ **EudraCT Eingangsseite, 1. Übermittlung der Sicherheitsnummer, 2. Beantragung der EudraCT-Nummer, 3. Eingabe der Antragsdaten**

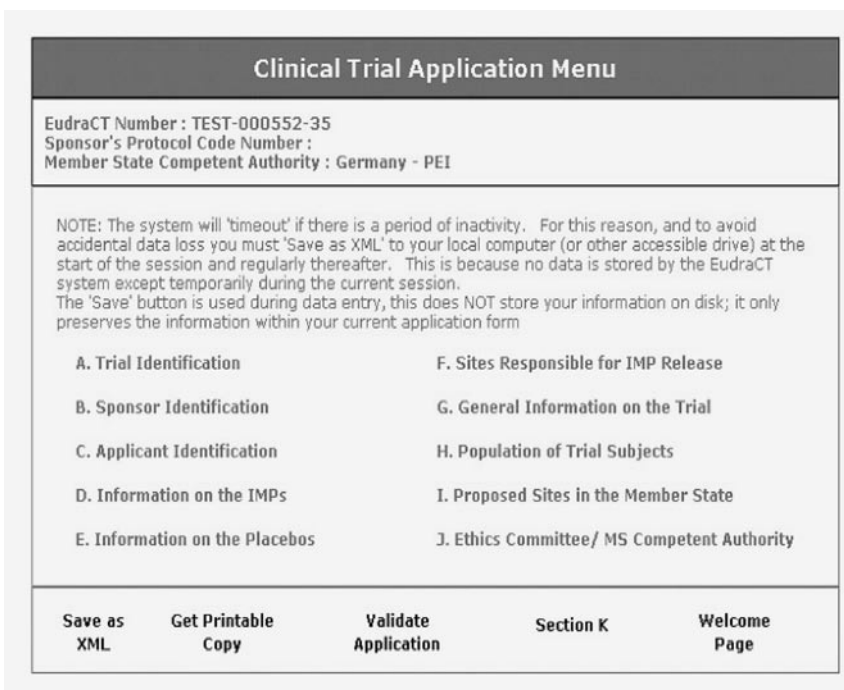


Abb.2 ▲ **Hauptseite für die Eingabe von Daten einer klinischen Prüfung, Speicherung der Daten beim Antragsteller und Import der Daten in ein Antragsformular**

Mail an die Antragsteller verschickt. Sie ist für alle europäischen Länder einheitlich gültig und stellt somit die zentrale Identifizierungsmöglichkeit einer klinischen Studie in Europa dar. Damit ist – jenseits von möglicherweise unterschiedlichen Prüfplancodes oder sonstigen national unterschiedlichen Bezeichnungen – in den 25 Mitgliedsländern gerade bei Nebenwirkungsmeldungen die Möglichkeit gegeben, diese über die EudraCT-Nummer zusammenzufassen und auszuwerten.

Folgende Punkte werden im Antragsformular wiedergegeben und in der Datenbank erfasst (■ **Abb. 2**):

- klinische Prüfungen (allgemein),
- Sponsoren, gesetzliche Vertreter, Delegation von Aufgaben,
- Antragsteller,
- Prüfsubstanzen,
- Placebos,
- Herstellung und Freigabe der Prüfsubstanzen,
- spezifische Angaben zur klinischen Prüfung wie Zielsetzung der Studie, Studienart und Phase, Studiendesign etc.,
- Studienteilnehmer,
- Prüfzentren im Mitgliedsstaat,
- Ethikkommission bzw. Genehmigungsbehörde (■ **Abb. 3**).

Neben den administrativen Angaben zur klinischen Prüfung, zu Sponsor/Antragsteller/gesetzlichem Vertreter, zur Delegation von Aufgaben und zum Zulassungsstatus der Prüfsubstanz werden auch inhaltliche Punkte zur Prüfsubstanz, wie z. B. der Arzneimitteltyp, die Art der Herstellung sowie Qualitätsparameter erfasst. Den größten Anteil machen jedoch die Angaben zur klinischen Prüfung, z. B. zur Zielsetzung der Studie, zur Studienart und Phase, zum Studiendesign, zum Gesundheitsstatus, Alter und Geschlecht der Studienteilnehmer, aus.

Behördenteil der Datenbank EudraCT

Wie bereits kurz erwähnt, ist der Behördenteil der EudraCT-Datenbank für Antragsteller/Sponsoren nicht zugänglich. Als Teil des EudraNet ist er gegen einen unberechtigten Zugriff geschützt. Die Da-

tenbank wird zentral durch die EMEA und lokal in den Genehmigungsbehörden der Mitgliedsländer verwaltet. Erfasst werden:

- Anträge auf klinische Prüfungen,
- wesentliche Änderungen (Phase II),
- Beendigung von klinischen Prüfungen (Phase II),
- Inspektionen.

Der Umfang der Daten auf der Behörden-seite entspricht den Daten, die auch die Antragsteller in den Antragsformularen sehen (■ **Abb. 4**). Alle genannten Punkte sind einzeln oder kombiniert recherchierbar, sodass z. B. ein schneller Überblick über die beantragten/laufenden/abgeschlossenen Prüfungen einer Arzneimittelgruppe möglich ist. Damit wird es z. B. möglich, alle mit einer bestimmten Prüfsubstanz, über einen Verabreichungsweg oder zu einer speziellen Indikation durchgeführten Studien zu ermitteln. Es kann aber beispielsweise auch nach Gentherapeutika, Arzneimitteln, die genetisch veränderte Organismen enthalten oder nach Radiopharmazeutika gesucht werden.

Zusätzlich können weitere administrative Daten des Antrags auf klinische Prüfung, wie z. B. die Nachlieferung von Unterlagen, der Zeitpunkt der Genehmigung der klinischen Prüfung durch die Behörde und der zustimmenden Bewertung durch die Ethikkommission, hinterlegt werden. Diese Angaben sind nicht nur bei eigenen Verfahren, sondern für alle klinischen Prüfungen, die sich in der Datenbank befinden, recherchierbar. Damit wird die Möglichkeit eröffnet, bei allen Anträgen, insbesondere aber bei kritisch eingeschätzten, den Verfahrensstand in den anderen Mitgliedsstaaten zu erfahren und in eine wissenschaftliche Diskussion über das Für und Wider des Antrages einzutreten. Diese Diskussionen werden auch durch die Einrichtung einer Arbeitsgruppe (Clinical Trials Facilitation Group) der Heads of Agencies unterstützt.

Wesentliche Änderungen und das Ende einer klinischen Prüfung können in der derzeitigen Version der Datenbank nur administrativ erfasst werden. Nur beim vorzeitigen Abbruch einer Studie werden auch die Gründe hinterlegt. Das Ergebnis

Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsf - Gesundheitsschutz 2005 · 48:453–458
DOI 10.1007/s00103-005-1025-6
© Springer Medizin Verlag 2005

H. Krafft

Die EudraCT-Datenbank bei der EMEA zur Erfassung klinischer Prüfungen in Europa

Zusammenfassung

Die GCP-Richtlinie 2001/20/EG wurde in Deutschland mit der 12. AMG-Novelle am 6. August 2004 und der GCP-Verordnung am 9. August 2004 umgesetzt, womit die Durchführung von klinischen Prüfungen neu geregelt wurde. Die in der GCP-Verordnung aufgeführten Angaben und Unterlagen, die mit dem Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung vorzulegen sind, lassen sich teilweise mithilfe der europäischen Datenbank EudraCT erstellen. Durch die Verwendung dieser Datenbank können den EU-Mitgliedsstaaten wesentliche administrative und wissenschaftliche Kernpunkte einer klinischen Prüfung ein-

heitlich vorgelegt werden. Nach der Eingabe der Daten in den Behördenteil der Datenbank durch die jeweils zuständigen Genehmigungsbehörden werden die in den einzelnen Mitgliedsstaaten durchgeführten klinischen Prüfungen einfach nachvollziehbar. Die deutlich erhöhte Transparenz geplanter, laufender oder bereits abgeschlossener klinischer Prüfungen kann für die Gewährleistung der Sicherheit von Prüfungsteilnehmern nur vorteilhaft sein.

Schlüsselwörter

EudraCT · Klinische Prüfungen · GCP-Verordnung · Datenbank

The community clinical trial system EudraCT at the EMEA for the monitoring of clinical trials in Europe

Abstract

The GCP-Directive 2001/20/EG has been implemented in Germany by the 12th Amendment to the Drug Law of 6 August 2004 and the GCP-Ordinance of 9 August 2004, introducing new regulations for performing clinical trials. The information and documentation requested by the GCP-Ordinance to apply for the approval of a clinical trial can be partially prepared by using the EudraCT database. Crucial administrative and scientific information on a clinical trial is presented by the applicant to the EU member states in a harmonised manner. After the imple-

mentation of the data into the Community Clinical Trial Database System for member states, the clinical trials performed in some member states become comprehensible for the whole of the community. This increased transparency of planned, ongoing or finalised clinical trials will be an advantage for the safety of the participants.

Keywords

EudraCT · Clinical trials · Ordinance on GCP · Database

Abb.3 ▲ Beispiele von Eingabeseiten mit Freitextfeldern (Studententitel, Indikation), „Pull- oder Drop-down-Feld“ zur Auswahl der Genehmigungsbehörde

der klinischen Prüfung kann in der gegenwärtigen Fassung der Datenbank nicht nachvollzogen werden.

Mit den oben genannten Punkten wird die Durchführung von klinischen Prüfungen für die Behörden in Europa transparenter, da alle Prüfungen vor Beginn genehmigt und nach ihrer Beendigung zumindest national Abschlussberichte vorgelegt werden müssen. Damit wird es in Zukunft zumindest eingeschränkt möglich sein zu ermitteln, ob die Resultate einer Studie veröffentlicht wurden. Auch wird die Möglichkeit verbessert, unnötige Studien, d. h. Studien, die in vergleichbarer Form schon stattgefunden haben, zu erkennen, da alle Prüfungen (bis hin zu kleinen nationalen, monozentrischen Prüfungen in anderen europäischen Ländern) zumindest für die Behörden zugänglich sind.

Für die Öffentlichkeit ist die derzeitige Informationslage über klinische Prüfungen sicherlich unbefriedigend, auch wenn der Schutz der Patienten durch die Bundesoberbehörden im Rahmen ihrer Amtsauf-

gaben sehr Ernst genommen wird. Hier für mehr Transparenz zu sorgen sowie Informationen zur Planung und Durchführung von klinischen Prüfungen wie z. B. am NIH [5] für alle Interessierten zugänglich zu machen bleibt eine Aufgabe der europäischen und nationalen Gesetzgebung.

Inspektionen

Ein weiterer Teil der Behördendatenbank umfasst den Inspektionsbereich (Abb. 5), der von den Angaben zur klinischen Prüfung getrennt ist. In diesem Bereich werden die Daten von GMP- sowie von GCP-Inspektionen erfasst. Hier können nicht nur Informationen zur abgeschlossenen, sondern auch zu geplanten oder abgesagten Inspektionen angelegt werden. Dabei wird jeder Inspektion eine Inspektionsreferenznummer zugewiesen. Über die EudraCT-Nummer sind Inspektionen, die z. B. aufgrund mangelhafter Unterlagen ausgelöst wurden, für die einzelnen Mitgliedsstaaten recherchierbar und den einzelnen klinischen Prüfungen zuzuordnen.

Ausblick

Seit dem 1.5.2004 wurden 934 Datensätze von 17 der 28 Mitgliedsstaaten angelegt (Stand 15.11.2004). Im Inspektionsbereich wurden 36 Inspektionen hinterlegt. Länder, in denen klinische Prüfungen schon vor dem 1.5.2004 genehmigungspflichtig waren, haben bislang die Mehrzahl der Verfahren eingegeben. Andere Länder wie Deutschland, in denen im August 2004 die ersten Anträge auf Genehmigung einer klinischen Prüfung gestellt werden konnten, stellten in den Monaten vor dem Inkrafttreten der AMG-Novelle aufgrund der Übergangsregelung (§ 138 Abs. 3 AMG, Datum der Vorlage bei der Ethikkommission), aber auch danach eine stark erhöhte Antragstellung nach dem alten Verfahren fest. Daher ist im Jahr 2004 in Deutschland nur mit einer unterdurchschnittlichen Antragstellung nach dem neuem und mit einer überdurchschnittlichen Anzahl von Anträgen nach altem Verfahren zu rechnen. Bis in

REQUEST FOR AUTHORISATION OF A CLINICAL TRIAL ON A MEDICINAL PRODUCT FOR HUMAN USE TO THE COMPETENT AUTHORITIES AND FOR OPINION OF THE ETHICS COMMITTEES IN THE COMMUNITY		
<i>For official use:</i>		
Date of receiving the request :	Date of request for additional information :	Grounds for non acceptance/ negative opinion : yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> If yes, date :
Date of request for information to make it valid :		
Date of valid application :	Date of receipt of additional / amended information :	Authorisation/ positive opinion : yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> If yes, date :
Date of start of procedure :		
Competent authority, Ethics Committee registration number :		

To be filled in by the applicant:
This form is common for request for authorisation from the Competent Authority and for the opinion from an Ethics Committee. Please indicate the relevant purpose in a box below.

REQUEST FOR AUTHORISATION TO THE COMPETENT AUTHORITIES: ✓

A. TRIAL IDENTIFICATION

Member State in which the submission is being made :

EudraCT number: TEST-000841-15

Full title of the trial:

Sponsor's protocol code number²:

Sponsor's protocol version²:

Sponsor's protocol date²:

Name or abbreviated title of the trial where available:

ISRCTN number³, if available :

1 Append the EudraCT number confirmation receipt
2 Any translation of the protocol should be assigned the same date and version as those in the original document.
3 International Standard Randomised Controlled Trial Number

Annex 2: Notification of Amendment Form

REQUEST FOR AUTHORISATION OF A SUBSTANTIAL AMENDMENT TO A CLINICAL TRIAL ON A MEDICINAL PRODUCT FOR HUMAN USE TO THE COMPETENT AUTHORITIES AND FOR THE OPINION OF THE ETHICS COMMITTEES IN THE COMMUNITY		
<i>For official use:</i>		
Date of receiving the request :		Grounds for non acceptance/ negative opinion : → yes <input type="checkbox"/> → no <input type="checkbox"/> → If yes, date :
Date of start of the procedure in the CA :		→ Authorisation/ positive opinion : yes <input type="checkbox"/> → no <input type="checkbox"/> → Date :
Competent authority/Ethics committee registration number of the trial :		

To be filled in by the applicant:
This form is common for request for authorisation from the Competent Authority and for the opinion from an Ethics Committee. Please indicate the relevant purpose in a box below.

Member State in which the amendment is being submitted: ○

REQUEST FOR AUTHORISATION TO THE COMPETENT AUTHORITY: ○ →

REQUEST FOR OPINION OF THE ETHICS COMMITTEE: ○ → ○ →

NOTIFICATION FOR INFORMATION ONLY:

→ to the competent authority → → →

→ to the Ethics committee → → →

A.1. TRIAL IDENTIFICATION (When the amendment concerns more than one trial, repeat this form as necessary):

EudraCT number ○

Full title of the Trial ○

Sponsor's protocol code number: → → → Version: → → → Date (yyyy-mm-dd)

Abb. 4 ▲ Beispiel der ersten Seiten des Antragformulars und der Anzeige einer wesentlichen Änderung

den November 2004 wurden noch nahezu 90% der Anträge nach den alten Verfahren gestellt.

Trotz Anlaufschwierigkeiten und einer Vielzahl von Nachfragen wurde die europäische Datenbank EudraCT von allen Antragstellern einer klinischen Prüfung beim PEI zur Erstellung der Antragsformulare eingesetzt. Die Nutzung der Datenbank und der damit erstellten Antragsformulare erfolgt freiwillig, da diese nicht durch die GCP-Verordnung vorgeschrieben ist.

Der erhöhte Aufwand bei der Erstellung der Antragsformulare wird zumindest teilweise durch die Möglichkeit der Einreichung der Kerndaten bei den Genehmigungsbehörden bzw. Ethikkommission aller an der Studie beteiligten Mitgliedsländer ausgeglichen. Die Vorgabe der Datenbankfelder räumt zum Teil auch Unsicherheiten über die vorzulegenden Mindestangaben aus, obwohl sich nicht alle Angaben, die die nationale Gesetzgebung in Form der GCP-Verordnung fordert, in ei-

nem Antragsformular wieder finden können, das auch multinational genutzt werden kann. Weiterhin wird sich die Vorlage der XML-Datei bei Antragstellung (also die Eingabe der Daten durch die Antragsteller) auch Kosten mindernd auswirken, da im Entwurf der Kostenverordnung des PEI geplant ist, die Zeitersparnis bei der Dateneingabe in die Behördendatenbank bei der Kostenfestsetzung zu berücksichtigen.

Die Entwicklung der EudraCT-Datenbank ist derzeit noch nicht abgeschlossen. Vorschläge – gerade aus Anwendersicht – zur Verbesserung an den EudraCT-Helpdesk, an die JOG EudraCT des CHMP oder an den Autor sind jederzeit willkommen. In der beginnenden zweiten Phase der Datenbankentwicklung sollen u. a. Projekte, wie z. B. Einstellung von Antragsformularen in der jeweiligen Landessprache, Verbesserung der Recherchemöglichkeiten durch die Behörden und Automatisierung der Ausgabe von „problematischen“ Anträgen, umgesetzt werden.

Insgesamt ist festzuhalten, dass die Arbeit der Genehmigungsbehörden auch schon mit der ersten Version der Datenbank erleichtert wird, da die Transparenz der in Europa durchgeführten klinischen Prüfungen deutlich erhöht wurde.

Durch die GCP-Richtlinie 2001/20/EG sind die qualitativen Anforderungen an die vorzulegenden Unterlagen gerade in den Bereichen Herstellung, Qualität und Präklinik gewachsen. Damit hat auch der Umfang der erforderlichen Unterlagen zugenommen. Dies erlaubt aber, die Prüfpräparate in kritischen Punkten, wie z. B. die Virussicherheit, die Qualität der Ausgangsmaterialien (besonders von Materialien menschlichen oder tierischen Ursprungs) sowie die Herstellung insgesamt, aber auch die Eignung einer Studie zum Nachweis der Wirksamkeit des Arzneimittels intensiver zu bewerten. Die erhöhte Transparenz und die intensive Prüfung der Unterlagen einer klinischen Prüfung können

Inspection Data Search

Select the criteria you want to use.
If you select multiple criteria, the search algorithm ANDs them together

Number of applications to display per Page:

Order by:

Inspection Search

Inspection reference number	<input type="text"/>
Trial or Clinical Inspection site	<input type="text" value="Clinical Trial Site"/>
Inspection Organisation	<input type="text"/> <ul style="list-style-type: none"> Austria - BMGF Belgium - FPS Health-DGM Cyprus - MoH-PH.S Czech Republic - SUKL Denmark - DKMA EC/EMEA Estonia - SAM
Inspection status	<input type="text" value="Planned"/>
Planned date of on-site inspection	<input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/>
AND Planned date of on-site inspection	<input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/>
First date of on-site inspection	<input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/>
AND First date of on-site inspection	<input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/>
Last date of on-site inspection	<input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/>
AND Last date of on-site inspection	<input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/>
Site organisation name	<input type="text"/>
Site Country	<input type="text"/> <ul style="list-style-type: none"> AFGHANISTAN ALBANIA ALGERIA AMERICAN SAMOA ANDORRA ANGOLA ANGUILLA
Type of Site	<input type="text" value="Sponsor"/>
Was the inspection triggered?	<input type="text" value="Yes"/>
Inspection outcome	<input type="text" value="One or more critical findings"/>
EudraCT Number	<input type="text"/>
Sponsor Protocol Code	<input type="text"/>
Product Name	<input type="text"/>
Product Tradename	<input type="text"/>

Clinical Trial Site Inspection Specific Data

Select value(s) from the droplist

- Was this a trial specific inspection?
- Was this a system/ facility inspection?
- Hospital
- Outpatient clinic/ GP site
- Phase 1
- Phase I BE/ BA
- Analytical laboratory - BE/ BA

Manufacturer/ Importer Site Inspection Specific Data

Select value(s) from the droplist

- Was the inspection part of the site authorisation process
- Was it an initial inspection
- Was it a re-control inspection

Search Reset Cancel

Abb.5 ▲ Übersicht für den Inspektionsteil der EudraCT-Datenbank

für die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer und für den Wirksamkeitsnachweis von Prüfsubstanzen nur vorteilhaft sein. Dies wird letztendlich dazu beitragen, die gesellschaftliche Akzeptanz von klinischen Prüfungen in Deutschland zu erhöhen.

Korrespondierender Autor

Dr. H. Krafft

Paul-Ehrlich-Institut,
Paul-Ehrlich-Straße 51–55, 63225 Langen
E-Mail: Kraha@pei.de

Literatur

1. Directive 2001/20/EC OF the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Official Journal L 121, 1/5/2001, p 34–44. <http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-1/home.htm>. Leitlinien zur Richtlinie zu beziehen unter: <http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/dir200120ec.htm>
2. Zwölftes Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 30. Juli 2004 (BGBl I:2031), in Kraft getreten am 6. August 2004. <http://www.pei.de>
3. Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung – GCP-V), Bundesgesetzblatt Jahrgang 2004 Teil I Nr. 42, ausgegeben zu Bonn am 12. August 2004
4. <http://www.emea.eu.int/> beziehungsweise <https://eudract.emea.eu.int/eudract/index.do>
5. <http://clinicaltrials.gov/> oder <http://clinicalstudies.info.nih.gov/>