

Qualität der Klinischen Prüfung von Arzneimitteln die Richtlinie 2001/20EC und die diese ergänzenden Leitlinien

Prof. Dr. rer. nat. habil. Harald G. Schweim
Präsident des Bundesinstituts für Arzneimittel und
Medizinprodukte (BfArM) Bonn

Besonders zu beachtende nationale sowie internationale Bestimmungen und Entwicklungen

- **AMG §§ 40, 41, 42 sowie 67 Abs. 1 und § 29 Abs. 1 Satz 8**
- **NfG for Good Clinical Practice** [CPMP/ICH/135/95]

- **Richtlinie 2001/20/EG vom 04. 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
[Amtsblatt d. Europäischen Gemeinschaften vom 01.05.01 L121/34]

- Detailed Guidelines on the principles of Good Clinical Practice in the conduct in the EU of clinical trials on medicinal products for human use (verbindlich)
- 8 weitere Guidances (Empfehlungen) und Directive 319/EEC, Annex 13 (Drafts unter <http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/docs>)

Implementierung in nat. Gesetzgebung: spätestens bis 01. Mai 2003

Beginn der Anwendung: spätestens ab 01. Mai 2004

Begriffsbestimmungen

Richtlinie 2001/20/EG, Art. 2 a)

„Klinische Prüfung“

jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, um

- klinische, pharmakologische und/oder sonstige pharmakodynamische **Wirkungen** von Prüfpräparaten zu **erforschen oder nachzuweisen**
- und/oder jede **Nebenwirkung** von Prüfpräparaten **festzustellen**
- und/oder die **Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel und die Ausscheidung** von Prüfpräparaten zu untersuchen,

mit dem Ziel, sich von deren **Unbedenklichkeit und/oder Wirksamkeit** zu überzeugen.

Dies schließt klinische Prüfungen, die in einer oder mehreren Prüfstellen in einem oder mehreren Mitgliedstaaten durchgeführt werden, ein.

Begriffsbestimmungen

Richtlinie 2001/20/EG, Art. 2 c)

„Nicht-interventionelle Prüfung“

eine Untersuchung, in deren Rahmen

- die betreffenden Arzneimittel auf übliche Weise unter den in der Genehmigung für das Inverkehrbringen genannten Bedingungen verordnet werden.
- Die Anwendung einer bestimmten Behandlungsstrategie auf den Patienten wird **nicht** im Voraus in einem **Prüfplan** festgelegt, sie entspricht der **üblichen Praxis**,
- und die Entscheidung zur **Verordnung** des Arzneimittels ist klar von der Entscheidung **getrennt**, einen Patienten in eine **Untersuchung** einzubeziehen.
- Auf die Patienten darf **kein zusätzliches Diagnose- oder Überwachungsverfahren Anwendung finden**, und zur Analyse der gesammelten Daten werden epidemiologische Methoden angewandt.

(s. auch BAnz.50, 04.12.1998 Bekanntmachung d. BfArM Anwendungsbeobachtung)

Begriffsbestimmungen

Richtlinie 2001/20/EG, Art. 2 g)

„Prüfpräparat“

- eine **pharmazeutische Form eines Wirkstoffs oder Placebos**, die in einer klinischen Prüfung getestet oder als Referenzsubstanz verwendet wird,
- ferner ein **zugelassenes Produkt**, wenn es
 1. in einer **anderen als der zugelassenen Form** verwendet oder bereitgestellt wird (andere Darreichungsform oder Verpackung)
 2. oder für ein **nicht zugelassenes Anwendungsgebiet** eingesetzt
 3. oder **zum Erhalt zusätzlicher Informationen** über die zugelassene Form verwendet wird.

Begriffsbestimmungen

Richtlinie 2001/20/EG, Art. 2 e)

„Sponsor“

Person, Unternehmen, Institution oder Organisation, die bzw. das die Verantwortung für

- die Einleitung,
- das Management
- und/oder die Finanzierung

einer klinischen Prüfung übernimmt.

Determinanten

für die Qualität der klinischen Prüfung von Arzneimitteln

- **dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechende pharmakologisch-toxikologische Prüfung vor Beginn der klinischen Prüfung**
- **gesicherte Qualität des/der Prüfpräparate**
- **qualifizierte Leitung und Logistik**
- **dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechender Prüfplan**
- **qualifizierte Prüfer, ausreichende personelle, räumliche und materiell-technische Ausstattung der Prüfzentren**
- **qualifizierte Durchführung, Dokumentation, Überwachung und Auswertung der klinischen Prüfung nach GCP**
- **korrekte Berichterstattung über die Ergebnisse**
- **Einhaltung der gesetzlichen Bestimmungen und Regelungen**
- **kooperative Probanden/Patienten**
- **Akzeptanz in der Gesellschaft**

vor Beginn der klinischen Prüfung :

Pharmakologisch-toxikologische Prüfung

- § 40 Abs. 1 Satz 1 Nr. 5, 6 und 8 AMG
- NfG on non clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals [CPMP/ICH/286/95]
- NfG on general considerations for clinical trials [CPMP/ICH/291 /95]
- Richtlinie 2001/20/EG Art. 9, 8 a
- Draft 1 **Guideline on the application format and contents of a request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use and the documentation to be submitted to support the request.** [Brüssel 28.10.01 ENTR / 6418/01]

Mit der Fragestellung: Gibt es medizinisch nicht vertretbare Risiken aufgrund der pharmakologisch-toxikologischen Eigenschaften des Wirkstoffs ?

z.B.:

- **fehlende und/oder methodisch unzureichend durchgeführte pharmakologisch-toxikologische Untersuchungen,**
- **auf Basis der Untersuchungsergebnisse voraussichtlich mit der Anwendung des Wirkstoffs unter den Bedingungen des Prüfplans verbundene Risiken, deren Abhängigkeit von**
 - von der Dosierung und Anwendungsdauer,
 - Wechselwirkungen mit anderen Stoffen,
 - Funktionsstörungen der Organsysteme,
 - Reversibilität/Irreversibilität der Wirkungen.

vor Beginn der klinischen Prüfung :

Qualität des/der Prüfpräparate

Begriffsbestimmung nach **Richtlinie 2001/20/EG**, Art. 2 d)

Richtlinie 2001/20/EG Art. 9, Nr. 8 a

- Draft 1
Guideline on the application format and contents of a request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use and the documentation to be submitted to support the request.

Part II

Chemical Pharmaceutical and Biological Data

[Brüssel 28.10.01 ENTR / 6418/01]

Mit der Fragestellung:

Entspricht die Darreichungsform der Prüfpräparate und deren Verpackung den Anwendungsbedingungen im Prüfplan?

Entspricht deren Herstellung und pharmazeutische Prüfung den durch GMP vorgegebenen Anforderungen?

z.B.:

- Qualität und pharmazeutische Charakterisierung des Wirkstoffs
- Art und Qualität der Darreichungsform sowie deren pharmazeutische Prüfung
- Stabilität der Darreichungsform
- geeignete Dosierung der Darreichungsform/-en,
- Verpackung und Kennzeichnung der Prüfpräparate
- Verblindung bei Doppelblindstudien
- Verwendbarkeitsdauer

Qualifizierte Leitung und Logistik

AMG § 40 Abs. 1 Satz 1 Nr. 4 AMG:

Leiter der klinischen Prüfung

NfG on GCP [CPMP/ICH/135/95] :

(Anpassung der hier wiedergegebenen Definitionen an die gesetzlichen Bestimmungen zur Ausübung der Heilkunde in Deutschland)

- **Coordinating Investigator** (LKP)
Arzt, der für die Leitung einer klinischen Prüfung verantwortlich ist.
- **Principal Investigator** (Hauptprüfer)
Arzt, der für die Leitung eines Teams von Prüfern in einem Prüfzentrum
- **Investigator** (Prüfer)
Arzt, der für die Durchführung der klinischen Prüfung in einem Prüfzentrum verantwortlich ist.

Qualifizierte Leitung und Logistik

Richtlinie 2001/20/EG,

NfG for GCP, unter Nr. 5 [CPMP/ICH/135/95]

Sponsor trägt die Verantwortung für:

- **Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle,**
Implementierung eines Qualitätssicherungs- und Kontrollsystems
 - Sponsor intern
 - alle externen Beteiligten (z.B. CROs, Prüfer, LABs, Datenverarbeitung)
 - Monitoring, Audits
- **schriftliche SOPs**
(Durchführung, Erhebung und Dokumentation der Daten, Berichterstattung hat in Übereinstimmung mit dem Prüfplan und den gesetzlichen Bestimmungen zu erfolgen.)
- **Auswahl der Prüfer und Prüfzentren,**
- **vertragliche Absicherung mit allen Beteiligten,**
- **Anträge bei der Ethik-Kommission sowie Vorlagen/ Anträge/ Anzeigen bei den zuständigen Behörden (Bundesoberbehörden, Landesbehörden)**

Prüfplan

AMG § 40 Abs. 1 Satz 1 Nr. 6: vorzulegen ist
„ ... ein dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse
entsprechender Prüfplan“

Anforderungen CPMP/ICH/NfG for GCP, unter Nr. 6:

- 6.1 Allgemeine Information
- 6.2 Hintergrundinformation
- 6.3 Ziel und Zweck der Prüfung
- 6.4 Prüfdesign
- 6.5 Auswahl- und Ausschlusskriterien für Probanden/Patienten
- 6.6 Behandlung
- 6.7 Methodik und Kriterien für die Bewertung der Wirksamkeit
- 6.8 Methodik und Kriterien für die Bewertung der Sicherheit
- 6.9 Statistik
- 6.10 Zugang zu den Urdaten
- 6.11 Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung
- 6.12 Ethische Begründung des Prüfplans
- 6.13 Umgang mit den Daten
- 6.14 Finanzierung, Versicherung
- 6.15 Publikationsvereinbarungen

Prüfplan

NfG on coordinating investigator signature of clinical study reports [CPMP/EWP/2747/00]

Die Berichte zu Multizenterstudien sind entweder durch alle Prüfer oder durch den **Co-ordinating Investigator** zu unterschreiben.

[Richtlinie 75/318 (ergänzte Fassung) Annex Teil 4 C1]

Der **Co-ordinating Investigator** oder das Verfahren der Unterschrift des Co-ordinating Investigator ist im Prüfplan festzulegen.

Prüfplan mit Auskunft zu:

- Kann mit dem methodischen Ansatz des Prüfplans die Zielstellung der klinischen Prüfung (Arbeitshypothese) erfasst werden oder nicht ?
- Erfolgt die klinische Prüfung mit dem Ziel der Vorlage in einem späteren Zulassungsverfahren, und entspricht der Prüfplan den zulassungsrelevanten Anforderungen?
- Sind bei GCP-gerechter Durchführung der klinischen Prüfung nach dem vorgesehenen Prüfplan Daten zu erwarten, die eine Beurteilung der Ergebnisse entsprechend der Zielstellung (Arbeitshypothese) ermöglichen?
Einzelheiten des Studiendesign wie z.B.: Vergleichspräparate, Dosierung, Behandlungsdauer, Ein- und Ausschlusskriterien, Endpunkte, Fallzahlschätzungen, statistische Modelle
- Sind anhand der Unterlagen vorhersehbare und mit der Anwendung des/der Prüfpräparates/-e verbundene Risiken medizinisch vertretbar und im Prüfplan methodisch ausreichend abgesichert ?
(z.B. Dosierung und Behandlungsdauer, Ein- und Ausschlusskriterien, Kontraindikationen, Art, Zeitpunkte, Häufigkeit von Überwachungsmaßnahmen).

Qualifizierte Prüfer

- fachliche Qualifikation
- ausreichende personelle Ausstattung
- ausreichende räumliche und materiell-technische Ausstattung der Prüfzentren
- **AMG § 40 Abs. 1 Satz 2,**
Richtlinie 2001/20/EG, Art. 6 Abs. 3 e) und f)
ENTR-6416 Guideline on Principles of GCP
NfG for GCP, unter Nr. 5 [CPMP/ICH/135/95]
 - Auswahl der Prüfer liegt in der Verantwortung des Sponsors
 - **Beurteilung der Eignung ist eine Voraussetzung für ein zustimmendes Votum der zuständigen Ethikkommission**

Qualifizierte Durchführung, Dokumentation, Überwachung, Auswertung – GCP

- **Durchführung, Dokumentation**
Verantwortung jedes Prüfarztes sowie aller Beteiligten
(Personal, Einrichtungen)
- **Überwachung durch Monitoring, Audits**
Verantwortung des Sponsors
- **Überwachung durch Inspektionen**
Verantwortung der zuständigen Behörden
Richtlinie 2001/20/EG, Art. 15
- **Aussetzen der Prüfung,
Maßnahmen bei Verstößen gegen GCP**
AMG: Verantwortung der zuständigen Behörden
Richtlinie 2001/20/EG, Art. 12: Verantwortung der zust. Behörden
sowie der zust. BundesOberBehörde (BOB)

Korrekte Berichterstattung über die Ergebnisse

- **Prüfung:**
 - Verantwortung des Sponsors
 - Verantwortung des Coordinating Investigators

- **Verantwortung für eine korrekte Berichterstattung über jeden Probanden/Patienten:**
 - jeder Prüfer

- **Überprüfung der Validität der Daten in Berichten, die im Zulassungsverfahren eingereicht werden**
[Richtlinie 2001/20/EG, Art. 15]
 - zuständige BOB

Einhaltung der gesetzlichen Bestimmungen und Regelungen (national)

➤ AMG § 40, 41, 67 und ggf. §29

- **zustimmendes Votum der für den LKP zuständigen EK**
- **Vorlage der Unterlagen bei der zuständigen BOB**
(Ergebnisse der pharmakologisch-toxikologischen Prüfung,
Prüfplan, Prüfer und Einrichtungen, Votum der für den LKP zuständigen EK)
- **Versicherung nach § 40 Abs. 3 AMG**
- **Aufklärung und Einwilligung der Patienten**
§ 40 Abs. 1 Satz 1 Nr. 6, Abs. 2, Abs. 4 Nr. 4, 41 Nr. 3 bis 7 AMG
- **Anzeige bei der zust. Behörde nach § 67 Abs. 1 AMG**
- **Berichte über schwerwiegende Nebenwirkungen**
 - **an die zuständige BOB nach § 29 Abs. 1 Satz 8 AMG**
 - **an die für den LKP zuständige EK nach § 40 Abs. 1 Satz 4 AMG**

Zukünftige europäische Regelung

Richtlinie 2001/20/EG, Artikel 9 und 10 Genehmigungsverfahren

I. Begründung der Richtlinie - Absatz (7)

In der Regel soll eine implizite Genehmigung vorgesehen werden, d.h.

- falls ein positives Votum der Ethik-Kommission vorliegt
- **und** die zuständige Behörde innerhalb einer bestimmten Frist keine Einwände erhebt,

sollte mit den klinischen Prüfungen begonnen werden können.

In Ausnahmefällen bei besonders schwierigen Fragestellungen sollte jedoch eine explizite schriftliche Genehmigung erforderlich sein.

II. Artikel 9, Absatz (1) - Beginn der klinischen Prüfung

Vor Beginn einer klinischen Prüfung reicht

- der **Sponsor**
- bei der zuständigen Behörde des Mitgliedstaates, in dem er eine klinische Prüfung durchzuführen beabsichtigt,

einen **ordnungsgemäßen Genehmigungsantrag** ein.

III. Artikel 9 Abs. (1) Satz 1

Genehmigungsverfahren mit impliziter Genehmigung

Mit der klinischen Prüfung kann erst begonnen werden,
wenn

die **Ethik-Kommission** eine befürwortenden Stellungnahme
abgegeben hat,

und

die **zuständige Behörde** keine mit Gründen versehenen
Einwände übermittelt hat.

III Artikel 9 Abs. (5)

Genehmigungsverfahren mit expliziter schriftlicher Genehmigung

(1) Unbeschadet des Absatzes 6 **kann** jedoch bei Arzneimitteln,

- die keine Genehmigung für das Inverkehrbringen im Sinne der Richtlinie 65/65/EWG haben **und** die unter Teil A des Anhangs der Verordnung (EWG)Nr.2309/93 fallen,
- und bei anderen Arzneimitteln mit besonderen Merkmalen wie
 - Arzneimitteln, deren **aktive Substanz(en)** ein biologisches Produkt **menschlichen oder tierischen Ursprungs ist (sind)**
 - oder biologische Bestandteile menschlichen oder tierischen Ursprungs **enthalten**
 - oder die zu ihrer Herstellung derartige Bestandteile **erfordern**,

vor Beginn der klinischen Prüfungen eine schriftliche Genehmigung verlangt werden.

III Artikel 9 Abs. (6)

Genehmigungsverfahren mit expliziter schriftlicher Genehmigung

Einer schriftlichen Genehmigung vor Beginn der Prüfung unterliegen klinische Prüfungen im Zusammenhang mit

- **Arzneimitteln für Genterapie,**
- **somatische Zelltherapie, einschließlich der xenogenen Zelltherapie,**
- **sowie mit allen Arzneimitteln, die genetisch veränderte Organismen enthalten.**

Es dürfen keine Genterapieprüfungen durchgeführt werden, die zu einer Veränderung der genetischen Keimbahnidentität der Prüfungsteilnehmer führen.

V. Artikel 9 Abs. (3)

Änderung des Antrags durch den Sponsor

Übermittelt die zuständige Behörde des Mitgliedstaats dem Sponsor mit Gründen versehene Einwände, kann dieser

- ein einziges Mal den Antrag gemäß Absatz 2 inhaltlich ändern, um die vorgebrachten Einwände zu berücksichtigen.

Ändert der Sponsor den Antrag nicht entsprechend ab, gilt dieser als abgelehnt, und die klinische Prüfung kann nicht beginnen.

Genehmigungsverfahren der zuständigen Behörde

Prüfauftrag:

Der Prüfauftrag ergibt sich für die zuständige Behörde sich aus den nach **Artikel 9 Abs. (8) Buchst. a) und b)** sowie nach Artikel 10 Buchst. a) vorzulegenden Unterlagen:

Vorzulegen sind Unterlagen

- zur pharmazeutischen Qualität und zur Herstellung des Prüfpräparates,
- zu den toxikologischen und pharmakologischen Prüfungen,
- der Prüfplan,
- die klinischen Angaben zum Prüfpräparat, einschließlich der Prüferinformation.
- vorgesehene signifikante Änderungen des Prüfplans nach Beginn der klinischen Prüfung.

Akzeptanz in der Gesellschaft

Die Akzeptanz der klinischen Prüfung von Arzneimittel wird entscheidend von der Transparenz und Qualität

- **der Genehmigungsverfahren**
(Ethik-Kommission, zuständige Bundesoberbehörden)
- **der Überwachung der klinischen Prüfung durch den Sponsor sowie die zuständigen Behörden**
- **des Umgangs der Prüfarzte mit Probanden/ Patienten**
- **der medizinisch-wissenschaftlichen Qualität der klinischen Prüfung**
- **der Korrektheit der Berichte und Publikationen über die Ergebnisse bestimmt**
(GMP-/GCP-Inspektionen durch die BOB zur Verifizierung von Inspektionsberichten).

Akzeptanz in der Gesellschaft

Die Durchführung klinischer Prüfungen von Arzneimitteln am Menschen wird von der Gesellschaft toleriert, solange die Mehrheit der Bevölkerung davon überzeugt ist, dass

- nur auf diese Weise wichtige Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneimitteln erarbeitet werden können,**
- und in klinischen Prüfungen die Rechte von Patienten und Probanden sorgfältig beachtet werden.**

BfArM-Anzahl Vorlagen §40 AMG im Jahr 2000

Trial Protocols	1424	
phase 1	431	30.3 %
phase 2	292	20.5 %
phase 3	492	34.6 %
phase 4	53	3.7 %
not classified by the submitter	88	6.2 %
bioequivalence studies	68	4.8 %
Notices because of incomplete submissions	255 = 18 % der Erstvorlagen	
Clinical Trials with active ingredients witch are manufactured by biotechnological / gentechnological procedures	110 = 7,1 % (42 different substances, 31 of this substances was approved, 11 substances was not approved at time of the trial)	
Amendments to submitted documentation	3086	
Total Sum of the Files	4458	

Danke für die Aufmerksamkeit !