

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

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**

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: (delay !!) 01. Mai 2003

Beginn der Anwendung: spätestens ab 01. Mai 2004

Richtlinie .../EG der Kommission (draft)
zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der **Guten
Klinischen Praxis** für zur Anwendung beim Menschen
bestimmte Prüfpräparate sowie von Anforderungen für die
Genehmigung der Herstellung oder Einfuhr derartiger Präparate

‘GCP-Richtlinie .../EG’ (draft) beinhaltet

Detailed Guidelines on the principles of good clinical practice in the conduct in the EU of clinical trials on medicinal products for human use (2001/20/EG Art. 1 Abs. 5)

Detailed Guidelines on the Community basic format and the contents of the application for a manufacturing and/or importation of an investigational medicinal product for human use (Draft) (2001/20/EG Art. 13 Abs. 1)

Detailed Guidelines on inspection procedures for verification on GCP compliance (2001/20/EG Art. 15 Abs. 5)

Detailed Guidelines on the qualifications of inspectors who should verify compliance in clinical trials with the provision of good clinical practice for an investigational medicinal product (2001/20/EG Art. 15 Abs. 5)

Detailed Guidelines on the trial master file and archiving (2001/20/EG Art. 15 Abs. 5)

Richtlinie .../EG der Kommission (draft)

**zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten
Herstellungspraxis für Humanarzneimittel und zur Anwendung
bei Menschen bestimmte Prüfpräparate**

‘GMP-Richtlinie .../EG‘

- **implementiert gem. RL 2001/20/EC Art. 13
GMP auch für Prüfpräparate**
- **ersetzt Richtlinie 91/356/EWG**

GCP-Richtlinie 2001/20/EG

Implementierung in nationales Recht

Europäische Ebene

Nationale Ebene

Rechtlich
bindend

Directive 2001/20/EG
`GCP-Directive ...` (Draft)
`GMP-Directive ...` (Draft)
(bisher Detailed Guidelines)

12. AMG Novelle
Referentenentwurf (25.04.2003)
Rechtsverordnung
gem. § 42 AMG-Novelle

Empfehlend
(soft law)

Detailed Guidances
(Anleitungen)

Geltungsbereich

Artikel 1

- (3) Die **Grundsätze der GCP** und die **ausführlichen Leitlinien** (**'detailed Guidelines'**), die diesen Grundsätzen entsprechen werden nach dem **Verfahren des Art. 21 Abs. 2** angenommen und ggf. überarbeitet, um dem technischen und wiss. Fortschritt Rechnung zu tragen.

Die Kommission veröffentlicht diese ausführlichen Leitlinien.

- (4) Bei allen klinischen Prüfungen, einschließlich der BV und BÄ-prüfungen erfolgen Planung, Durchführung und Berichterstattung im Einklang mit den Grundsätzen der guten klinischen Praxis.

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.

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.

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 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**

Genehmigungsverfahren

Begründung, Nr. (11)

In der Regel sollte 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 schwerwiegenden Fragestellungen sollte jedoch eine **explizite schriftliche Genehmigung** erforderlich sein.

Beginn der klinischen Prüfung

Artikel 9, Absatz (1) – implizite Genehmigung

(1).....

Der Sponsor kann mit der klinischen Prüfung erst beginnen,

- wenn die EK eine befürwortende Stellungnahme abgegeben hat**
und
- sofern die zuständige Behörde keine mit Gründen versehenen Einwände übermittelt hat.**

Diese Beschlussfassungsverfahren können je nach Wunsch des Sponsors gleichzeitig oder nicht gleichzeitig durchgeführt werden.

Artikel 9 (5) und (6) – explizite Genehmigung

(6) Einer **schriftlichen Genehmigung** ...
unterliegen klinische Prüfungen im Zusammen-
hang mit AM für

- **Gentherapie,**
- **somatische Zelltherapie,**
- **xenogene Zelltherapie,**
- **sowie mit allen AM, die genetisch veränderte Organismen enthalten.**

Artikel 9 (5) und (6) – explizite Genehmigung

(5) Unbeschadet des Abs. 1 kann jedoch bei AM,

- die keine Genehmigung für das Inverkehrbringen im Sinne der RL 65/65/EWG haben und die unter Teil A des Anhangs der VO (EWG) Nr. 2309/93 fallen,
- und bei anderen AM, 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

... eine **schriftliche Genehmigung** verlangt werden.

Beginn der klinischen Prüfung

Art. 9, Abs. (2) - Genehmigungsantrag Artikel 9, Abs.8 a)

Vor Beginn einer klinischen Prüfung reicht der Sponsor bei der zuständigen Behörde des MS, in dem eine klinische Prüfung durchzuführen beabsichtigt, einen **ordnungsgemäßen Genehmigungsantrag** ein.

Abgrenzung Aufgaben EK und BOB

RL Art. 9 Abs. (8)

In Konsultation mit den Mitgliedstaaten erstellt und veröffentlicht die Kommission ausführliche Anleitungen (‘Guidances’) für

- a) die Vorlage und den Inhalt des **Antrages gemäß Abs. 2** sowie für die mit dem Antrag vorzulegenden Unterlagen in Bezug auf
- **Qualität und Herstellung des Prüfpräparats,**
 - **die toxikologischen und pharmakologischen Prüfungen,**
 - **den Prüfplan**
 - **und die klinischen Angaben zum Prüfpräparat,**
 - **einschließlich der Prüferinformation,**
- b) die Vorlage und den Inhalt des in Art. 10 Buchst. a) genannten **Änderungsvorschlags im Zusammenhang mit signifikanten Änderungen am Prüfplan,**
- c) die **Mitteilung bei Abschluss einer klinischen Prüfung.**

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.

RL 2001/20/EG Artikel 6, 9, 10

10. Konsequenzen des Genehmigungsverfahrens

Ethik-Kommission Stellungnahme	zuständige BOB Entscheidung	klinische Prüfung
zustimmend	keine begründeten Einwände	genehmigt
zustimmend	begründete Einwände	nicht zulässig
nicht zustimmend	keine begründeten Einwände	nicht zulässig
nicht zustimmend	begründete Einwände	nicht zulässig
Zeitlimits (Tage) :		
<i>clock stop-Verfahren</i>	<i>kein clock stop-Verfahren</i>	
60 (+ 30 = 90)	60 (+ 30 = 90)	implizite Genehmigung
60 + 30 + 90 = 180	60 + 30 + 90 = 180	explizite Genehmigung

Verfahren und Aufgaben der Bundesoberbehörden zur Kontrolle von klinischen Prüfungen

- Art. 9 Genehmigungsverfahren vor Beginn**
- Art. 10 Genehmigungsverfahren zu Änderungen
des Prüfplans, Beendigung der Prüfung**
- Art. 11 Informationsaustausch – Eudract Datenbank**
- Art. 12 Aussetzung der Prüfung,
Verstöße gegen die RL 2001/20/EC**
- Art. 15 Überprüfung der Übereinstimmung mit GCP
und GMP**
- Art. 17 Berichte über AEs/ADRs an die BOB**

Art. 11 - Informationsaustausch

EUDRACT- Datenbank

ENTR/F2/BL D(2003)

*Detailed guidance on the European Clinical
Trials Database*

Art. 12 Aussetzung der Prüfung bzw. Verstöße

- **Sofern ein Mitgliedstaat objektive Gründe zu der Annahme hat,**
- **dass die Bedingungen des Genehmigungsantrags gemäß Artikel 9 Absatz 2 nicht mehr gegeben sind,**
- **oder über neue Informationen verfügt, die zu Zweifeln hinsichtlich der Unbedenklichkeit oder der wissenschaftlichen Grundlage der klinischen Prüfung Anlass geben,**
- **kann der Mitgliedstaat die klinische Prüfung aussetzen oder untersagen; diese Entscheidung muss dem Sponsor mitgeteilt werden.**

Artikel 15

Überprüfung der Übereinstimmung mit der guten klinischen Praxis und der guten Herstellungspraxis

GCP-Inspektion

Überprüfung der Glaubwürdigkeit der mit Zulassungsanträgen berichteten Daten im Zulassungsverfahren

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.**

Danke für die Aufmerksamkeit !

ANHANG: Dokumentation Genehmigungsantrag

RL Art. 9 (8) a)

ENTR/F2/BL D (2003) :

Detailed [guidance](#) for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial

Dokumentation Genehmigungsantrag

Detailed guidance for the request for authorisation ...

Was wird geregelt?

- 1. Legal Basis**
- 2. Scope**
- 3. Definitions**
- 4. Format and content of applications and notifications**
 - 4.1 Request for a clinical trial authorisation**
 - 4.1.1 Covering letter**
 - 4.1.2 Allocation of the Eudract number**
 - 4.1.3 Application form**
 - 4.1.4 Protocol**
 - 4.1.5 Investigators Brochure**
 - 4.1.6 Investigational Medicinal Product Dossier´ (IMPD)**
 - 4.2 Notification of amendments**
 - 4.3 Declaration of the end of a trial**

Dokumentation Genehmigungsantrag

Detailed guidance for the request for authorisation ...

- 1. Legal Basis**
- 2. Scope**
- 3. Definitions**
- 4. Format and content of applications and notifications**
 - 4.1 Request for a clinical trial authorisation**
 - 4.1.1 Covering letter**
 - 4.1.2 Allocation of the Eudract number**
 - 4.1.3 Application form**
 - 4.1.4 Protocol**
 - 4.1.5 Investigators Brochure**
 - 4.1.6 Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD)**

Dokumentation Genehmigungsantrag

Detailed guidance for the request for authorisation ...

4.1.6 Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD)

4.1.6.1 Full IMPD

When the sponsor

- haven't previously submitted any information about that chemical or biological product to the competent authority concerned ...
- does not have a marketing authorisation for the IMP in any MS of the Community and the CA has not granted a clinical trial authorisation previously ...

4.1.6.1.1 Quality data

4.1.6.1.2 Non-clinical pharmacology and toxicology data

4.1.6.1.3 Previous clinical trial and human experience data

4.1.6.1.4 Overall-risk and benefit assessment

Leitlinie ENTR/6418/01

Dokumentation Genehmigungsantrag

4.1.6.2 Simplified IMPD

4.1.6.2.1 When to use a simplified IMPD?

- IMP has been assessed previously as a part of the marketing authorisation in any MS of the Community
- IMP has been assessed previously as a clinical trial application to the concerned competent authority.
- The text should include a discussion of the potential risks and benefits of the proposed trial.

S: drug subst.data; P: Drug product data A: Appendices of the IMPD; SmPC: SPC	Quality Data	Non Clinical Data	Clinical Data
The IMP has a MA in any EU MS is and used in the trial: - Within the conditions of the SmPC - Outside the conditions of the SmPC - With a change of the drug substance manufacture or manufacturer	SmPC SmPC S + P + A	SmPC YES if appropriate NO	SmPC YES if appropriate NO
Another pharmaceutical form or strength of the IMP has a MA in any EU Ms and: - The IMP is supplied by the MAH	P + A	YES	YES
The IMP has a no MA in any EU MS but drug substance is authorised in a MS and: - Is supplied from the same manufacturer - Is supplied from another manufacturer	P+A S+P+A	YES YES	YES YES
The IMP has a previous CTA in the MS(s) concerned: -No new data available since CTA -New data availabe since CTA	NO NEW DATA	NO NEW DATA	NO NEW DATA

Dokumentation Genehmigungsantrag

Detailed guidance for the request for authorisation ...

4.2 Notification of amendments

4.2.1 Scope

4.2.2 Substantial amendments

4.2.3 Procedure for notification

4.2.4 Format and content of notification

4.2.5 Implementation

4.2.6 Time of response

4.2.7 Urgent Amendments

4.2.8 Suspension of a trial

4.2.9 Infringements

4.2.10 Non-substantial amendments

Leitlinie ENTR/6418/01

Dokumentation Genehmigungsantrag

4.3 Declaration of the end of a clinical trial

4.3.1 Legal basis and Scope

Art. 10 (c) RL 2001/20/EC

4.3.2 Procedure for declaring the end of the trial

The sponsor should make an end of trial declaration when:

- the trial ends in the territory of the Member State(s) concerned
- the complete trial has ended in all participating centres in all countries within and outside the EU

4.3.3 Format and content

Genehmigungsverfahren - Prüfauftrag

Die Entscheidung der zuständigen BOB über

- zur Notwendigkeit der Mitteilung begründeter Einwände nach Art. 9 (1)
- oder über die nach Art. 9 (5) und (6) zu erteilende bzw. zu versagenden Genehmigung

erfordert die Beurteilung des Antrages hinsichtlich vorhersehbarer bzw. nicht ausschließbarer Risiken.

Genehmigungsverfahren - Prüfauftrag

Risiken können begründet sein

- in fehlenden oder methodisch unzureichenden Untersuchungen
 - zur pharmazeutischen Qualität,
 - zu den pharmakologisch-toxikologischen Eigenschaften,
 - zur vorher erforderlichen klinisch-pharmakologischen Prüfungen,
- in den Eigenschaften des/der Wirkstoffes (-e),
- in einer unzureichenden Qualität des Prüfpräparates.

Die Risikobeurteilung muss immer im Zusammenhang mit dem Prüfplan erfolgen.

Vorhersehbare Risiken müssen im Prüfplan ausreichend abgesichert und hinsichtlich der Nutzen-Risiko-Relation medizinisch vertretbar, sowie in der Prüfarztbrochure ausreichend erläutert sein.

Verzeichnis der Leitlinien

RL Art. 15 (5)

ENTR/F2 D (2003): Detailed Guidelines on inspection procedures for verification on GCP compliance

RL Art. 15 (5)

ENTR/F2 D (2003): Detailed Guidelines on the qualifications of inspectors who should verify compliance in clinical trials with the provision of good clinical practice for an investigational medicinal product

RL Art. 15 (5)

ENTR/F2 D (2003): Detailed Guidelines on the trial master file and archiving

Art. 17 Berichte über AEs/ADRs an die BOB

Art. 16, 17, 18 AEs, ARs Pflichten des Sponsors

- 16 (4) Der **Sponsor** führt ausführlich Buch über **alle UAEs**, die ihm von den Prüfern mitgeteilt werden.
Diese Aufzeichnungen werden den MS, in deren Hoheitsgebiet die klinische Prüfung durchgeführt wird, auf Antrag vorgelegt.
- 17 a) ... **Todesfälle** sind den **zuständigen Behörden aller betreffenden MS** sowie den **betreffenden EK** so rasch wie möglich, auf jeden Fall aber binnen **sieben Tagen**, nach dem der Sponsor den betreffenden Fall zur Kenntnis erhalten hat, mitzuteilen ... erneute Auskünfte anschließend innerhalb einer Frist von 8 Tagen über die weiteren Maßnahmen.
- b) **Alle anderen SUSARs** werden den **zuständigen Behörden der betreffenden MS** sowie den **betreffenden EKs** so rasch wie möglich, auf jeden Fall aber binnen **15 Tagen** von dem Zeitpunkt an gerechnet, zu dem der Sponsor zuerst davon Kenntnis erhalten hat.
- d) Der Sponsor unterrichtet hierüber auch die übrigen Prüfer.
- (2) **Einmal jährlich** während der gesamten Dauer der klinischen Prüfung ... **Liste aller SSARs** ... sowie einen **Bericht über die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer**.

Artikel 17 - AEs, ARs - Pflichten der MS

Art. 17 (1) c)

Jeder **MS** sorgt dafür, dass alle SUSARs eines Prüfpräparates, die ihm zur Kenntnis gebracht worden sind, aufgezeichnet werden.

Art. 17 (3) a)

Jeder MS trägt dafür Sorge, dass alle SUSARs, die ihm zur Kenntnis gebracht werden, unverzüglich in eine EU-Datenbank eingegeben werden, die .. Zugriff dazu haben nur die zuständigen Behörden der MS, die Agentur und die Kommission.

Art.17(3) b)

Die vom Sponsor mitgeteilte Information wird von der Agentur den zuständigen Behörden der MS zur Verfügung gestellt.

Art. 16, 17, 18 AEs, ARs

ENTR/F/BL D (2003)

Detailed **guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use**

Leitlinie ENTR/6418/01
Was wird geregelt?

‘Investigational Medicinal Product Dossier’ (IMPD)

Vollständiger Antrag - IMPD

- a) Pharmaceutical documentation**
- b) Non-clinical pharmacology and toxicology data**
- c) Previous clinical trial and human experience data**

Leitlinie ENTR/6418/01
Was wird geregelt?

Non-clinical pharmacology and toxicology data

- **Die als Basis für den 'non-clinical' Teil des IMPD erforderlichen Studien sind in den relevanten EU-Guidelines angegeben, insbesondere in CPMP/ICH/286/95 'Note for guidance on non-clinical safety studies for, conduct of human clinical trials for pharmaceuticals.'**
(EMA website: www.emea.eu.int)

Leitlinie ENTR/6418/01

Was wird geregelt?

Non-clinical pharmacology and toxicology data

- Alle Studien sind nach aktuell akzeptablem Stand von 'state-of-the-art'- Protokollen und unter Einhaltung von GLP durchzuführen.
- Das Testmaterial sollte repräsentativ für die vorgesehene klinische Prüfung, und hinsichtlich Verunreinigungen qualitativ und quantitativ charakterisiert sein.
- Der Auftraggeber sollte Summaries der 'non-clinical' pharmakologischen und toxikologischen Daten mit Referenzlisten zu den durchgeführten Studien sowie geeigneter Literatur vorlegen.

Leitlinie ENTR/6418/01
Was wird geregelt?

'Non-clinical' Daten Pharmacologie-Toxikologie

Attachement 3

Headings for Non-clinical pharmacology and toxicology data

1. Pharmakodynamik

- 1.1 kurze Zusammenfassung
- 1.2 primäre Pharmakodynamik
- 1.3 sekundäre Pharmakodynamik
- 1.4 Sicherheitspharmakologie
- 1.5 pharmakodynamische Interaktionen
- 1.6 Diskussion und Schlussfolgerungen

Leitlinie ENTR/6418/01

Was wird geregelt?

'Non-clinical' Daten Pharmacologie-Toxikologie

2. Pharmakokinetik

2.1 kurze Zusammenfassung

2.1 Methoden der Analytik

2.3 Absorption

2.4 Distribution

2.5 Metabolismus

2.6 Exkretion

2.7 pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen

2.8 andere pharmakokinetische Studien

2.9 Diskussion und Schlussfolgerungen, einschließlich
zur Toxikokinetik

Leitlinie ENTR/6418/01
Was wird geregelt?

‘Non-clinical’ Daten Pharmacologie-Toxikologie

3. Toxikologie

3.1 kurze Zusammenfassung

3.2 Einzeldosis Toxizität

3.3 Toxizität bei wiederholter Dosierung

3.4 Genotoxizität:

3.4.1 in vitro

3.4.2 in vivo*

* Diese Studien sollten durch toxikokinetische Bewertungen ergänzt werden.

Leitlinie ENTR/6418/01
Was wird geregelt?

‘Non-clinical’ Daten Pharmacologie-Toxikologie

3. Toxikologie (Fortsetzung)

3.5 Karzinogenität*

3.6 Toxizität auf die Reproduktion und Entwicklung*

3.7 lokale Toleranz

3.8 andere Toxizitätsstudien

3.9 Diskussion und Schlussfolgerungen

* Diese Studien sollten durch toxikokinetische Bewertungen ergänzt werden.

Leitlinie ENTR/6418/01
Was wird geregelt?

**Daten aus klinischen Studien und Erfahrungen zur
Anwendung am Menschen**

Vollständiger Antrag IMPD

Attachement 4

Headings for clinical trial and previous human experience data

1. Klinische Pharmakologie

1.1 Pharmakodynamik

1.1.1 kurze Zusammenfassung

1.1.2 Mechanismus der primären Wirkung

1.1.3 sekundäre pharmakologische Effekte

Leitlinie ENTR/6418/01

Was wird geregelt?

Daten aus klinischen Studien und Erfahrungen zur Anwendung am Menschen

1.2. Klinische Pharmakokinetik

1.2.1 kurze Zusammenfassung

1.2.2 Absorption

1.2.3 Distribution

1.2.4 Elimination

1.2.5 Pharmakokinetik aktiver Metaboliten

1.2.6 Plasma-Konzentrations-Effekt-Beziehungen

1.2.7 Dosis und Zeitabhängigkeiten

1. 2.8 spezielle Patientenpopulationen

1.2.9 Interaktionen

Leitlinie ENTR/6418/01

Was wird geregelt?

Daten aus klinischen Studien und Erfahrungen zur Anwendung am Menschen

2. Erfahrungen zur Anwendung am Menschen

2.1 kurze Zusammenfassung

2.2 Übersicht zur Sicherheit und Wirksamkeit

2.3 Studien an gesunden Probanden

2.4 Studien an Patienten

2.5 vorherige Erfahrungen zur Anwendung am
Menschen

2.6 Nutzen-Risiko-Bewertung

Verzeichnis der Leitlinien

(<http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos.docs>)

RL Art. 8

Detailed Guidance on the application format and documentation to be submitted in an application for ethics committee opinion on a clinical trial on a medicinal product for human use

RL Art. 9 (8) a)

Detailed Guidance on the submission to competent authorities of a request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use

RL Art. 11

Detailed Guidance on the European clinical trials database

RL Art. 18

Detailed Guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use

Detailed Guidance on the Database of Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (Eudravigilance – Clinical Trial Module)

Verzeichnis der Leitlinien (Fortsetzung 1)

RL Art. 11

ENTR/F2/BL D (2003) : [Detailed Guidance](#) on the European clinical trials database

RL Art. 18

ENTR/F2/BL D (2003) : [Detailed Guidance](#) on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use

RL Art. 18

ENTR/F2/BL D (2003): [Detailed Guidance](#) on the Database of Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (Eudravigilance – Clinical Trial Module)

Verzeichnis der Leitlinien (Fortsetzung 2)

RL Art. 15 (5)

ENTR/F2 D (2003): Detailed Guidelines on inspection procedures for verification on GCP compliance

RL Art. 15 (5)

ENTR/F2 D (2003): Detailed Guidelines on the qualifications of inspectors who should verify compliance in clinical trials with the provision of good clinical practice for an investigational medicinal product

RL Art. 15 (5)

ENTR/F2 D (2003): Detailed Guidelines on the trial master file and archiving

Verzeichnis der Leitlinien (Fortsetzung 3)

GMP

RL 2001/20/EC Art. 13 (3)

**Revised Annex 13:
Manufacture of investigational medicinal
products.**

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.

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 which 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	