

DEGRA-Jahreskongress - Bonn 22. Mai 2003

Verfahren und Aufgaben der Bundesoberbehörden zur Kontrolle von klinischen Prüfungen

Frieder Hackenberger, BfArM
hackenbe@bfarm.de

Verfahren und Aufgaben der Bundesoberbehörden zur Kontrolle von klinischen Prüfungen

Richtlinie 2001/20/EG
des Europäischen Parlaments und des Rates
zur Angleichung der Rechts- und
Verwaltungsvorschriften
der Mitgliedsstaaten
über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis
bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit
Human-arzneimitteln

04.April 2001

Amtsblatt der EG L 121/34 vom 01. Mai 2001

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**

Geltungsbereich

Artikel 1 RL 2001/20/EG

- (1) Diese RL enthält, insbesondere im Hinblick auf die Anwendung der Guten Klinischen Praxis, spezifische Vorschriften für
- die Durchführung von klinischen Prüfungen, einschließlich multizentrischer klinischer Prüfungen, die am Menschen mit AM gemäß der Definition in Art. 1 der RL 65/65/EWG vorgenommen werden.

Nicht-interventionelle Prüfungen fallen nicht unter diese RL.

Geltungsbereich

Artikel 1 RL 2001/20/EG

(2) Die **Gute Klinische Praxis** umfasst einen Katalog international anerkannter ethischer und wissenschaftlicher Qualitätsanforderungen, die bei der

- Planung
 - Durchführung
 - und Aufzeichnung klinischer Prüfungen an Menschen
 - sowie der Berichterstattung über diese Prüfungen
- eingehalten werden müssen.

Die Einhaltung dieser Praxis gewährleistet, dass

- die Rechte, die Sicherheit und das Wohlergehen der Teilnehmer an klinischen Prüfungen geschützt werden
- und**
- dass die Ergebnisse der klinischen Prüfungen glaubwürdig sind.

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.

Verzeichnis der Leitlinien

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

RL Art. 1 (3)

ENTR/6416: Directive on the **principles of good clinical practice** in the conduct in the EU of clinical trials on medicinal products for human use

RL Art. 8

ENTR/F2/BL D (2003) : 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)

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**

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.**

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

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.**

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 ...

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 assesment

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 available since CTA	NO NEW DATA	NO NEW DATA	NO NEW DATA

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

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 he 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 Prüfarztbroschüre ausreichend erläutert sein.

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	60	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**

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*

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. 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.**

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

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

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

2. Detailed Guidelines on the trial master file and archiving

➤ zu den **Mindestaufbewahrungsfristen**:

- **mindestens fünf Jahre nach Abschluss der Studie sowohl durch den Sponsor, als auch durch den Prüfarzt/Prüfeinrichtung in Abhängigkeit von**
 - **nationalen regulatorischen Anforderungen**
 - **Anforderungen des Sponsors auch über diese Zeiträume hinaus**

➤ zur **Vernichtung essentieller Unterlagen**:

- **schriftliche Benachrichtigung des Prüfarztes durch den Sponsor, wenn essentielle Unterlagen vernichtet werden können**
(Achtung: Berufsrechtliche Anforderungen!)

Annex I zur Richtlinie 2001/83/EU

Abschnitt 5.2 c

Der **Zulassungsinhaber** muss dafür sorgen, dass die **essentiellen Unterlagen der klinischen Prüfung inklusive der CRFs mit Ausnahme der Patienten-/ Probandenakten** durch den **Besitzer der Daten**

- *mindestens 15 Jahre nach Abschluss oder Abbruch der Studie*
- *oder mindestens 2 Jahre nach Erteilung der letzten Zulassung innerhalb der EU und während laufender Zulassungsverfahren*
- *oder mindestens 2 Jahre nach Abbruch des klinischen Entwicklungsprojektes eines Prüfarzneimittels*

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. 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**