

Das System der Überwachung von Klinischen Prüfungen Aufgaben und Sicht der „BOBs“

Prof. Dr. rer. nat. habil. Harald G. Schweim
Präsident des Bundesinstituts für Arzneimittel

Vortragskonzept: Dr. F. Hackenberger

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]
- **Ergänzende Leitlinien**, final Drafts - **Publikation der EC:** vorauss. Juli 02,
Frist Stellungnahmen: 3 Monate
Endredaktion: bis Ende 02
- 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.

Begriffsbestimmungen

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

„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 d)

„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
- **Request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use in the European Union** final Drafts, Publ. Brüssel Juli 2002
 - ENTR/6418/01 - Documentation to be submitted to support the the request
 - ENTR/6419/01 - Application form
 - ENTR/6420/01 - Amendment to a request request for authorisation of a clinical trial
 - ENTR/0093/02 - Notification of the end of a clinical trial

**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

- ENTR-6418/19/20/0093/01
**Request for authorisation of a clinical trial
on a medicinal product for human use in the
European Union**

ENTR-6418

Documentation to be submitted to support the request.

Part 2, 2.1

Chemical Pharmaceutical and Biological Data

[final Draft, Publikation zur Stellungnahme, EC Brüssel, voraussichtl. Juli 2002]

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.

[RL 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,
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. **B**undes**O**ber**B**ehörde (**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. nach § 67 Abs. 1 AMG**
- ### ➤ **Berichte über schwerwiegende Nebenwirkungen**
- **an die zuständige Behörde 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 **RL 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 Gentherapie,**
- **somatische Zelltherapie, einschließlich der xenogenen Zelltherapie,**
- **sowie mit allen Arzneimitteln, die genetisch veränderte Organismen enthalten.**

Es dürfen keine Gentherapieprüfungen 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 Absatz (8) Buchst. a) und b)** 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 Behörden)
- **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.**

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 !