

7. DGRA Jahreskongress, 9. & 10. Juni 2005, Bonn

Behördliches Genehmigungsverfahren klinischer
Prüfungen - Umgang mit den neuen Anforderungen



**Dr. Hartmut Krafft
Paul Ehrlich Institute
63225 Langen
GERMANY**

**Fax: +49 +(0)6103 771275
Phone: +49 +(0)6103 771811
Mail: kraha@pei.de
<http://www.pei.de>**



Genehmigung der klinischen Prüfung in Deutschland:

- Umsetzung der 12.AMG-Novelle am Beispiel des Paul-Ehrlich-Instituts
- Erste praktische Erfahrungen am Paul-Ehrlich-Institut nach ca. 9 Monaten



Genehmigung der klinischen Prüfung in Deutschland:

➤ Grundlagen:

- Arzneimittelgesetz (AMG) in der Fassung vom 6.8.2004
- Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung, GCP-V)
- Entwurf der 3. Bekanntmachung zur klin. Prüfung von Arzneimitteln am Menschen des BfArM und des PEI
- Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer (PharmBetrV) in der Fassung vom 18.8.2004
- COMMISSION DIRECTIVE 2005/28/EC of 8 April 2005 laying down principles and detailed guidelines for good clinical practice as regards investigational medicinal products for human use, as well as the requirements for authorisation of the manufacturing or importation of such products



Genehmigung der klinischen Prüfung in Deutschland:

➤ Leitlinien (national / EU):

- Entwurf "3. Gemeinsame Bekanntmachung zu klin. Prüf. an Menschen (BfArM/PEI)"
 - Verzeichnis der vom Sponsor mit dem Genehmigungsantrag einzureichenden Dokumente
 - Anforderungen an die chemisch-pharmazeutische und biologische Dokumentation für Prüfpräparate der Phasen I - III
 - Anforderungen an die präklinische Dokumentation für das Dossier zum Prüfpräparat
 - Anforderungen an die klinische Dokumentation für das Dossier zum Prüfpräparat
 - Zusammenfassende Nutzen- Risiko-Bewertung
 - Nachträgliche Änderungen
 - Anzeige der Beendigung der klinischen Prüfung, Bericht

- 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
- Detailed guidance on the application format and documentation to be submitted in an application for an Ethics Committee opinion on the clinical trial on medicinal products for human use
- Weitere Leitlinien zu Datenbanken, Nebenwirkungen etc.
 - <http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/dir200120ec.htm>

- Quality working Party des CHMP:
 - Draft: GUIDELINE ON THE REQUIREMENTS TO THE CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL QUALITY DOCUMENTATION CONCERNING INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS IN CLINICAL TRIALS
 - <http://www.emea.eu.int/Inspections/docs/18540104en.pdf>



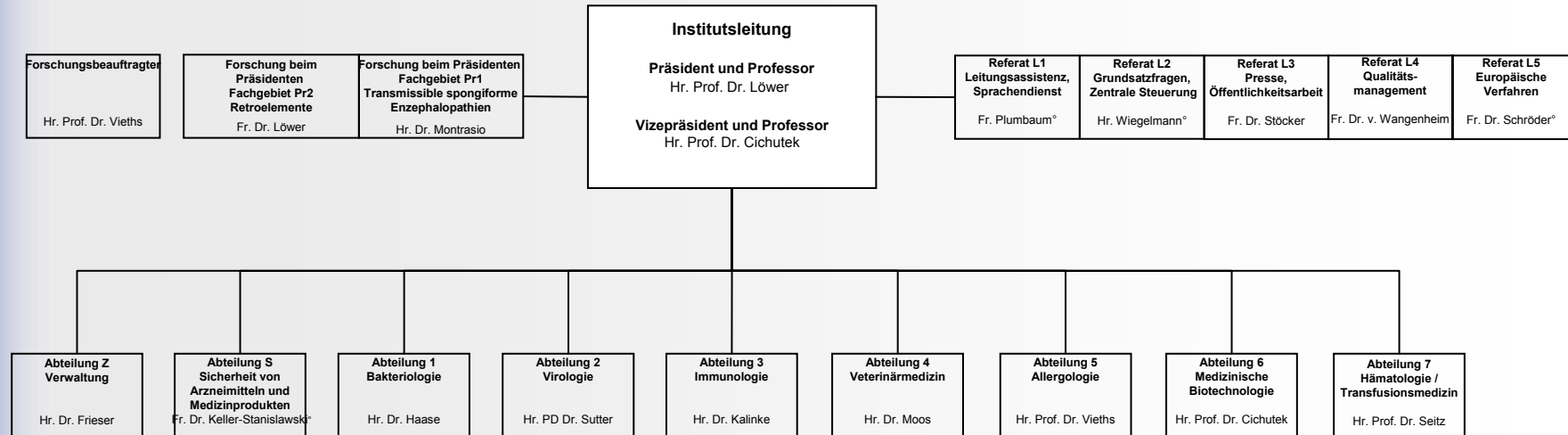
Produkte in PEI Zuständigkeit:

Gemäß § 77 Abs. 2 AMG:

- **Impfstoffe (bakterielle und virale, Tumor-Vakzine)**
- **Sera inkl. monoklonale Antikörper**
- **Blutprodukte, Blut-Komponenten**
- **Allergene, Test-Sera; Test-Antigene**
- **Gen-Transfer-Arzneimittel**
- **Somatische und xenogene Zellprodukte**



Organisation des Paul-Ehrlich Instituts



- Dep. 1 Bacteriology
- Dep. 2 Virology
- Dep. 3 Immunology
- Dep. 4 Veterinary Medicines
- Dep. 5 Allergology
- Dep. 6 Medicinal Biotechnology
- Dep. 7 Hematology/Transfusions Medicine

- Dep. S Safety of Medicinal Products von Medicinal Devices

- Dep. Z Administration



Organisation des Paul-Ehrlich-Instituts

➤ Dezentralisierte Verantwortlichkeiten für Arzneimittel in Fachgebieten:

Beispiel: Abt. Immunologie, FG mono & polyklonale Antikörper

➤ Verantwortlich für:

- Sera aus menschlichen und tierischem Blut
- Monoklonale Antikörper
- Anti-T-Zell Sera

➤ Verantwortlich für die Bewertung von Unterlagen zu:

- Herstellung und Qualität / Chargenprüfung
- Pharmakologie/ Toxikologie
- Klinik
- Regulatorischen Aspekten (Zulassung (nat./EU), Änderungsanzeigen/ Variations, Beratung, Scientific Advice, etc.)

➤ Ausnahmen: Pharmakovigilanz; Virussicherheit; Statistik



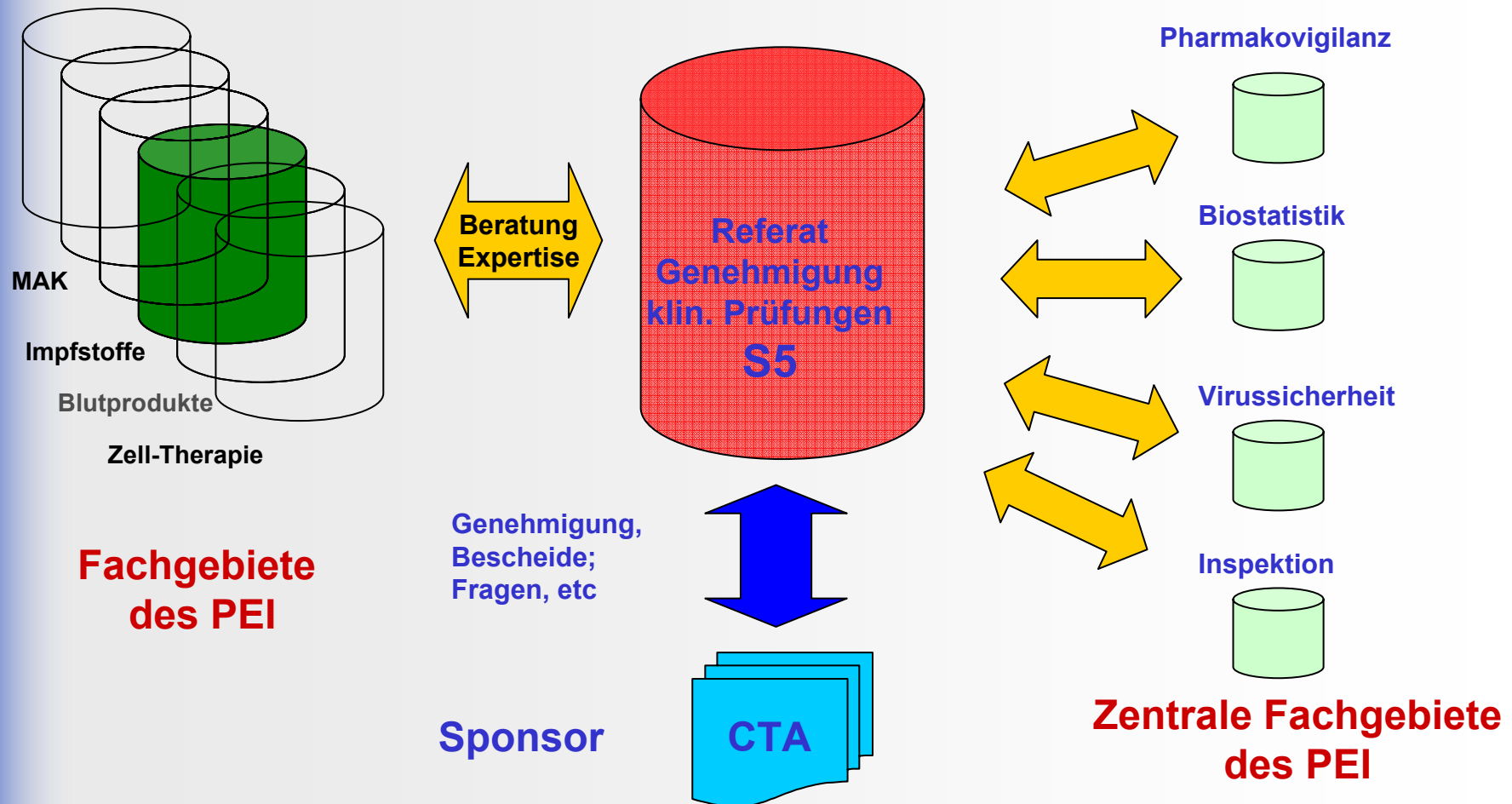
Genehmigung der klinischen Prüfung in Deutschland:

➤ Vorbereitung auf die neuen Aufgaben durch Einrichtung einer Projektgruppe mit den Hauptpunkten:

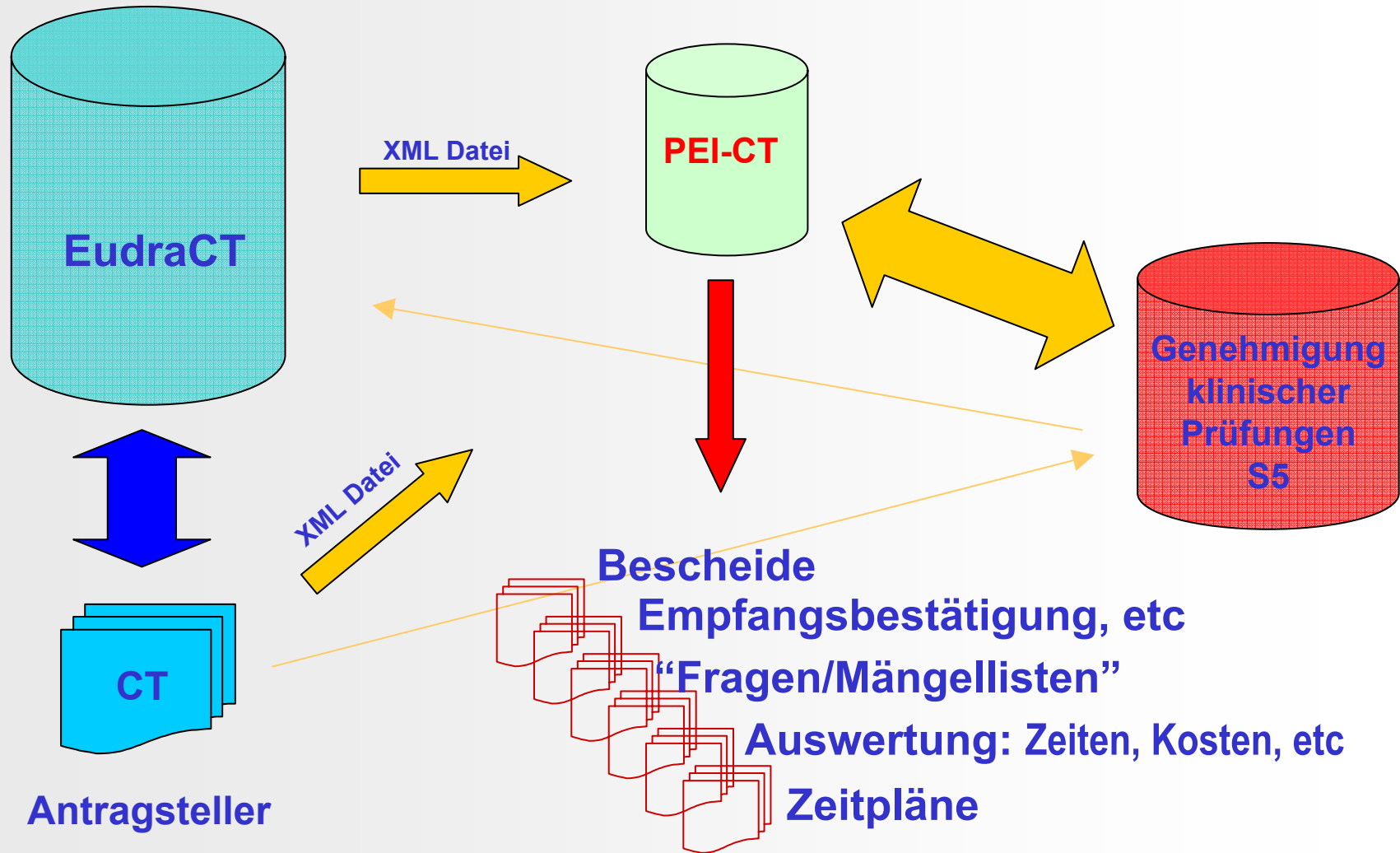
- Struktur / Organisation von zentralen und dezentralen Aufgaben
- Personal / Räume
- IT- Konzept (PEICT / EudraCT)
- Mitarbeit an Leitlinien (national / EU)
- Training von Mitarbeiter/innen
- Qualitätssicherung / SOPs
- Inspektionen
- Gebühren / Kostenverordnung



Struktur/Organisation der Aufgaben bei der Genehmigung klinischer Prüfungen in Deutschland innerhalb des PEIs



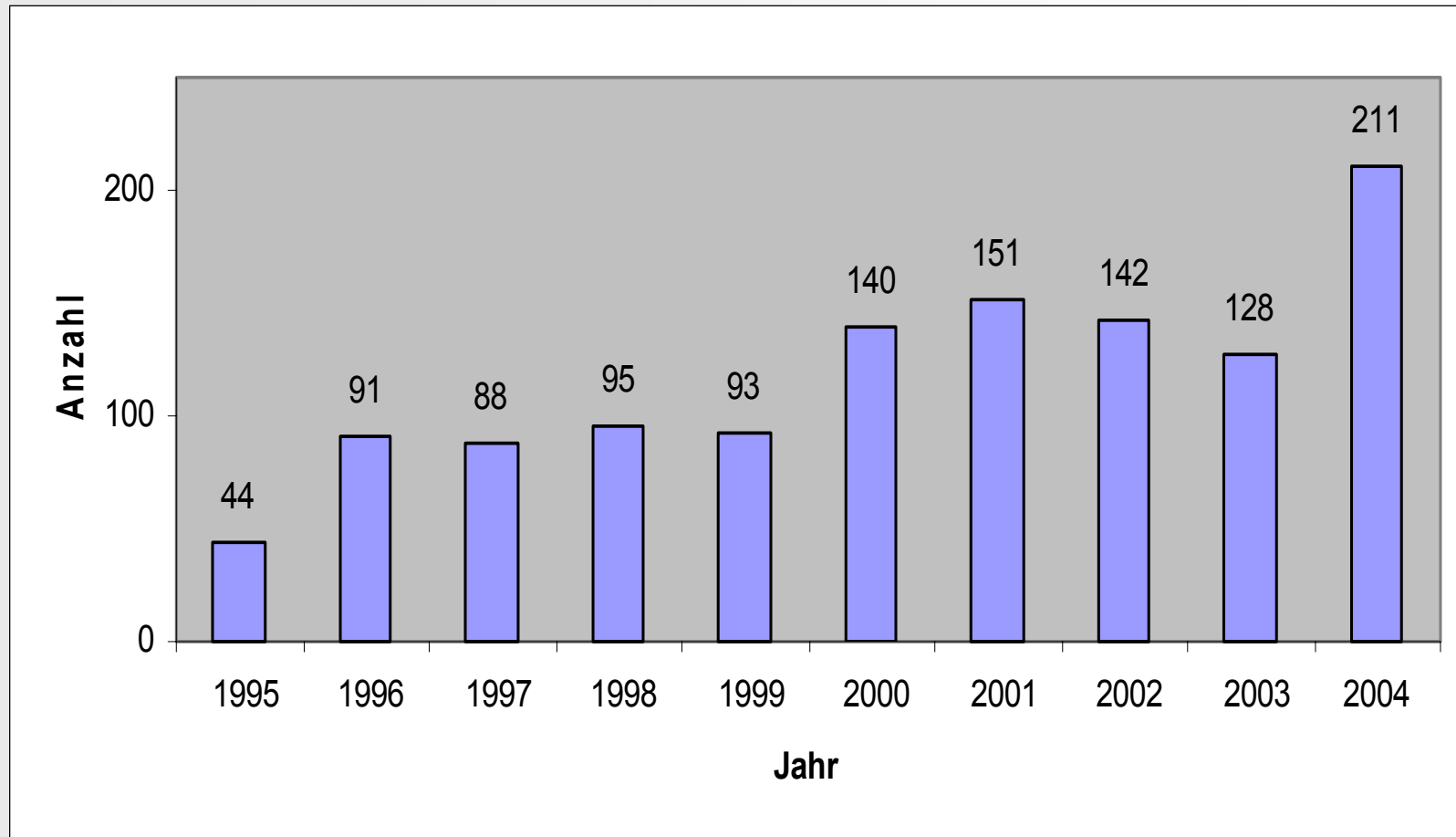
IT- Konzept (PEICT/EudraCT)





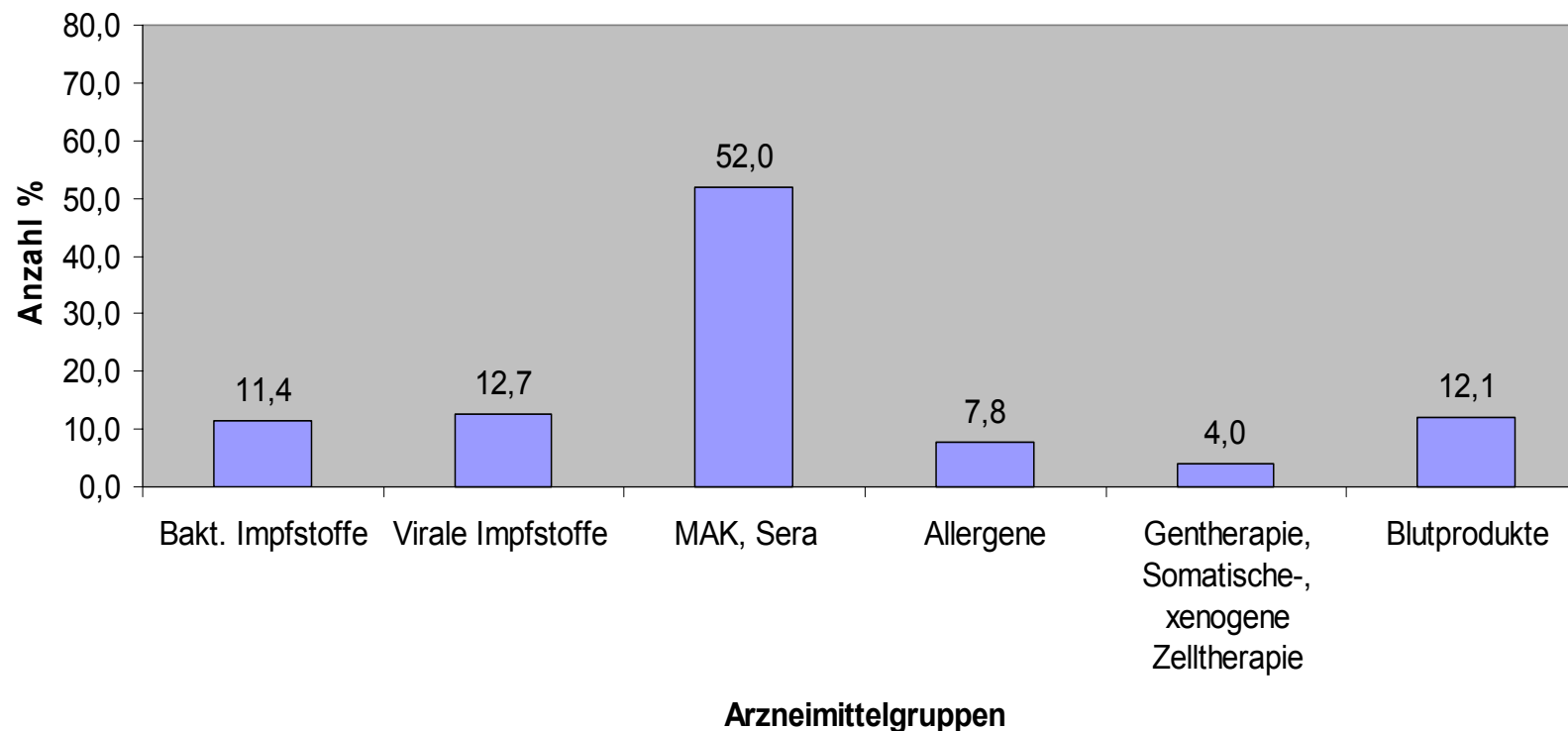
Erste praktische Erfahrungen am
Paul-Ehrlich-Institut

Anzahl der § 40-Hinterlegungen am PEI pro Jahr 1.1.1995 bis 31.12.2004



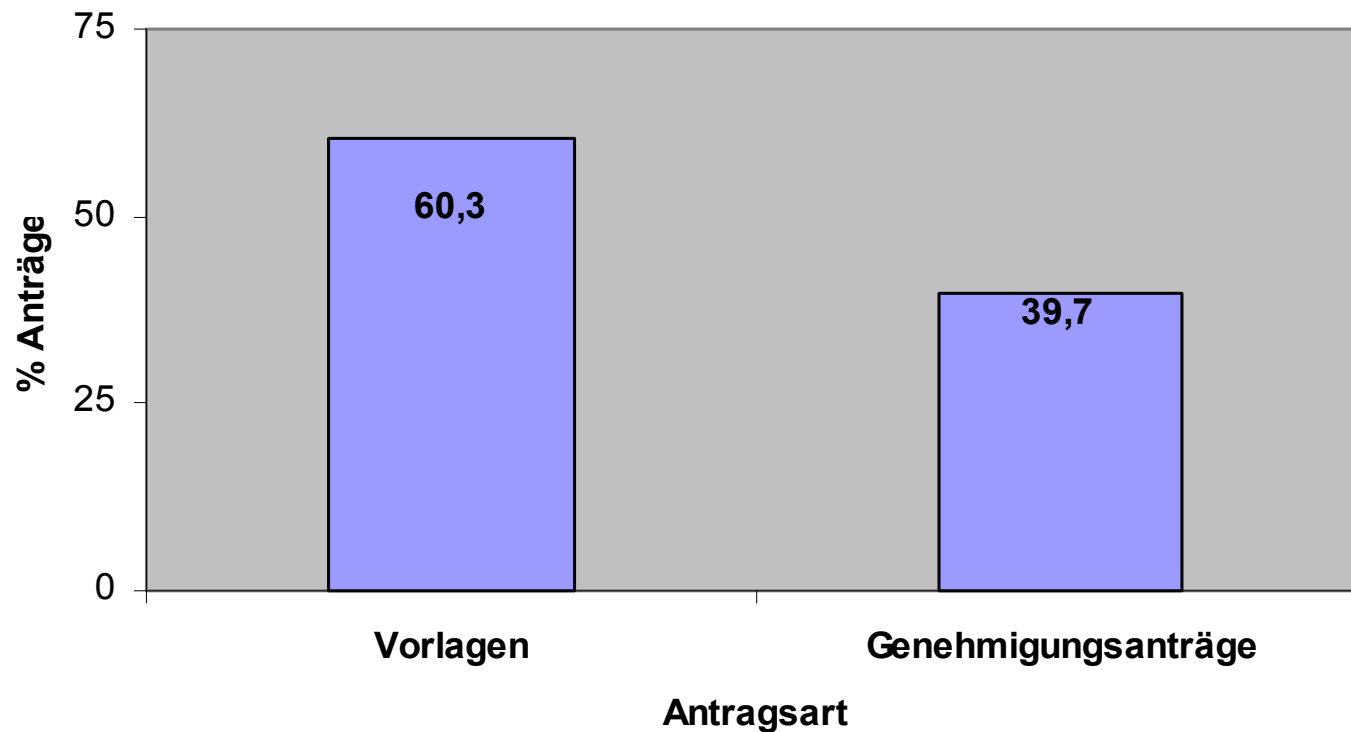
Praktische Erfahrungen am Paul-Ehrlich-Institut

§ 40-Hinterlegungen 1995 bis 2004 am PEI Anteil der Arzneimittelgruppen



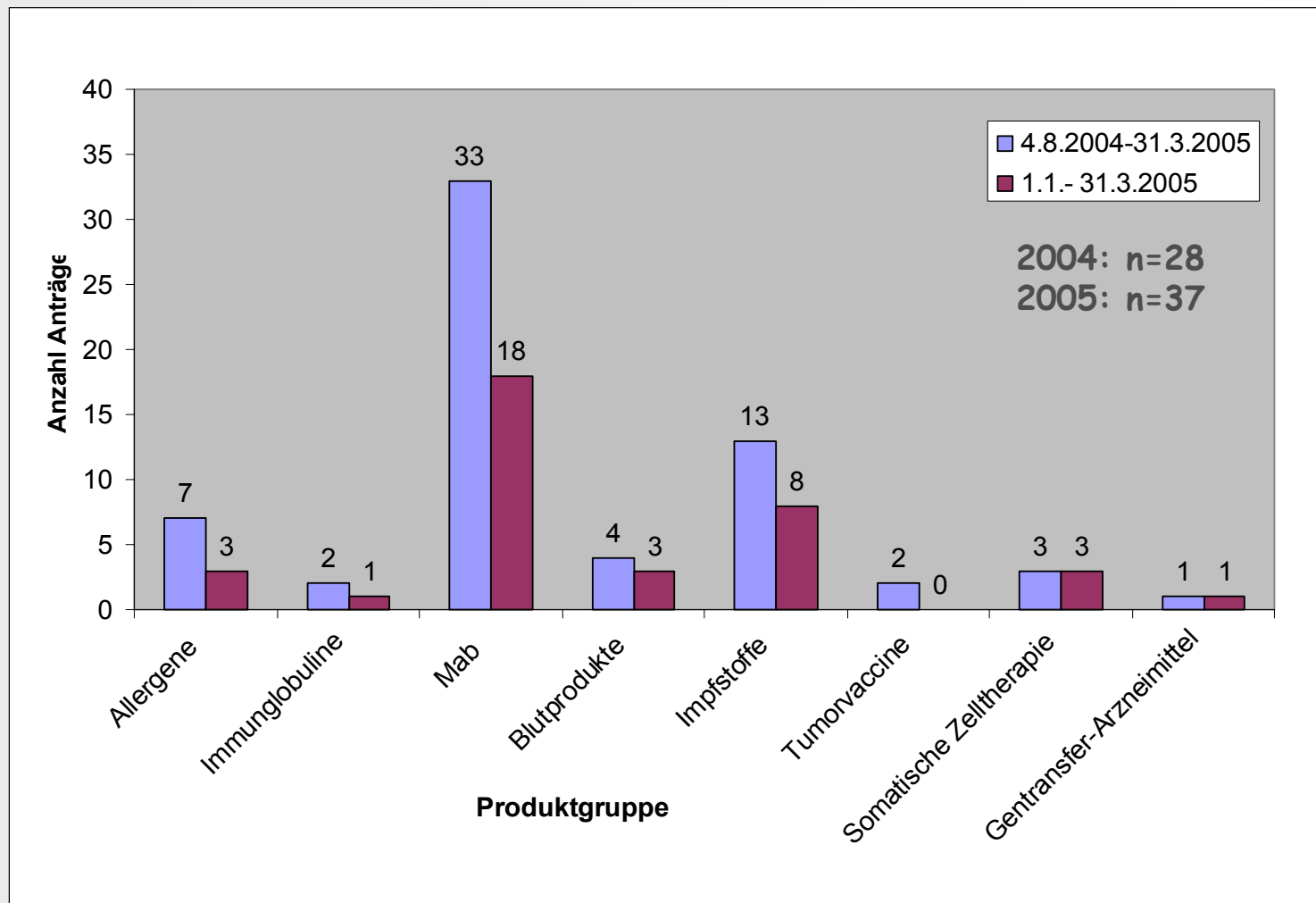
Praktische Erfahrungen am Paul-Ehrlich-Institut

**Verteilung der Anträge vom 6. 8. - 31.12.2004
Hinterlegungen vs Genehmigungsanträge**

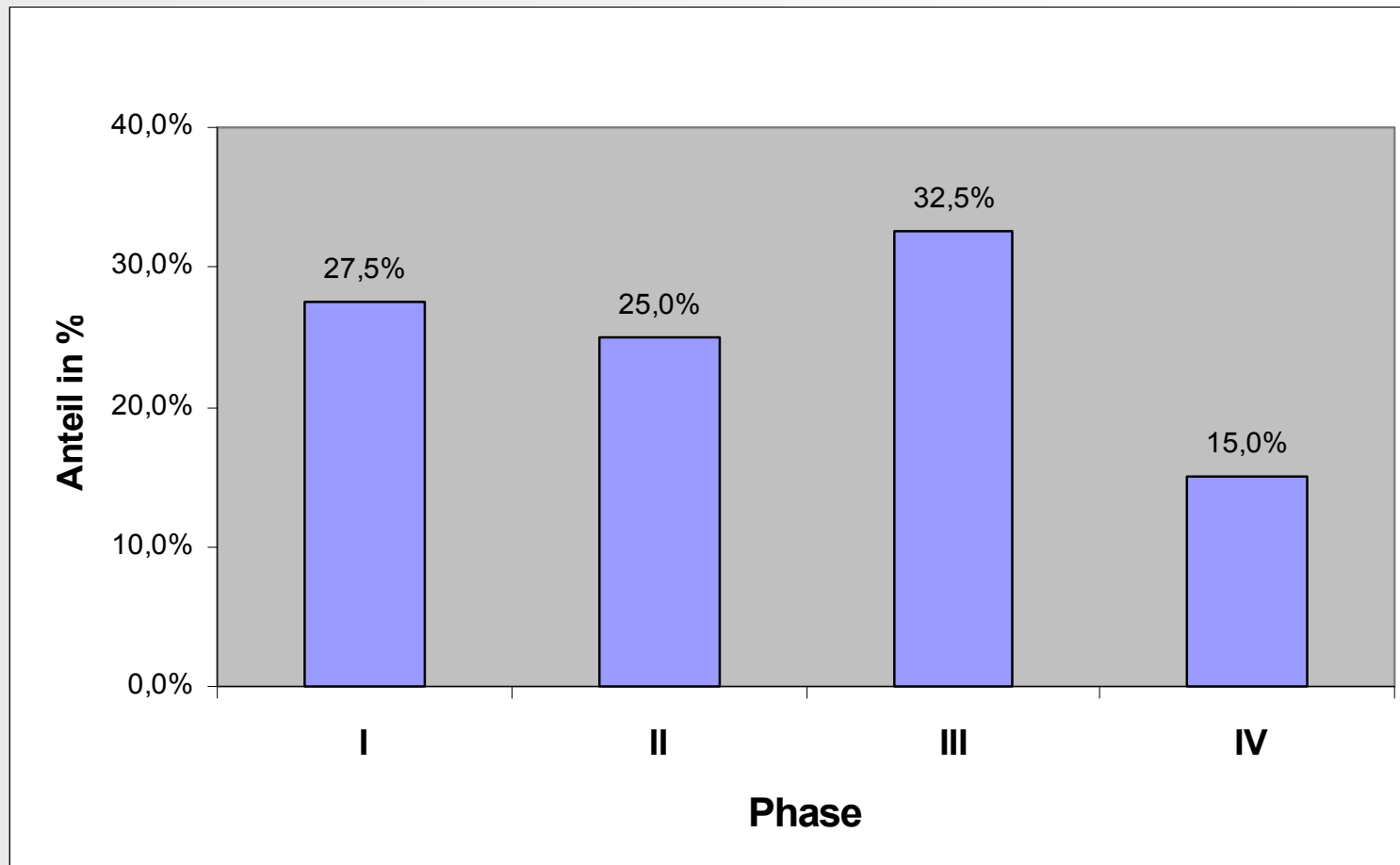


Verteilung der Anträge auf Genehmigung klinischer Prüfungen nach Produktgruppen

4.8.2004 - 31.3.2005



Klinische Prüfungen ab August 2004 beim PEI



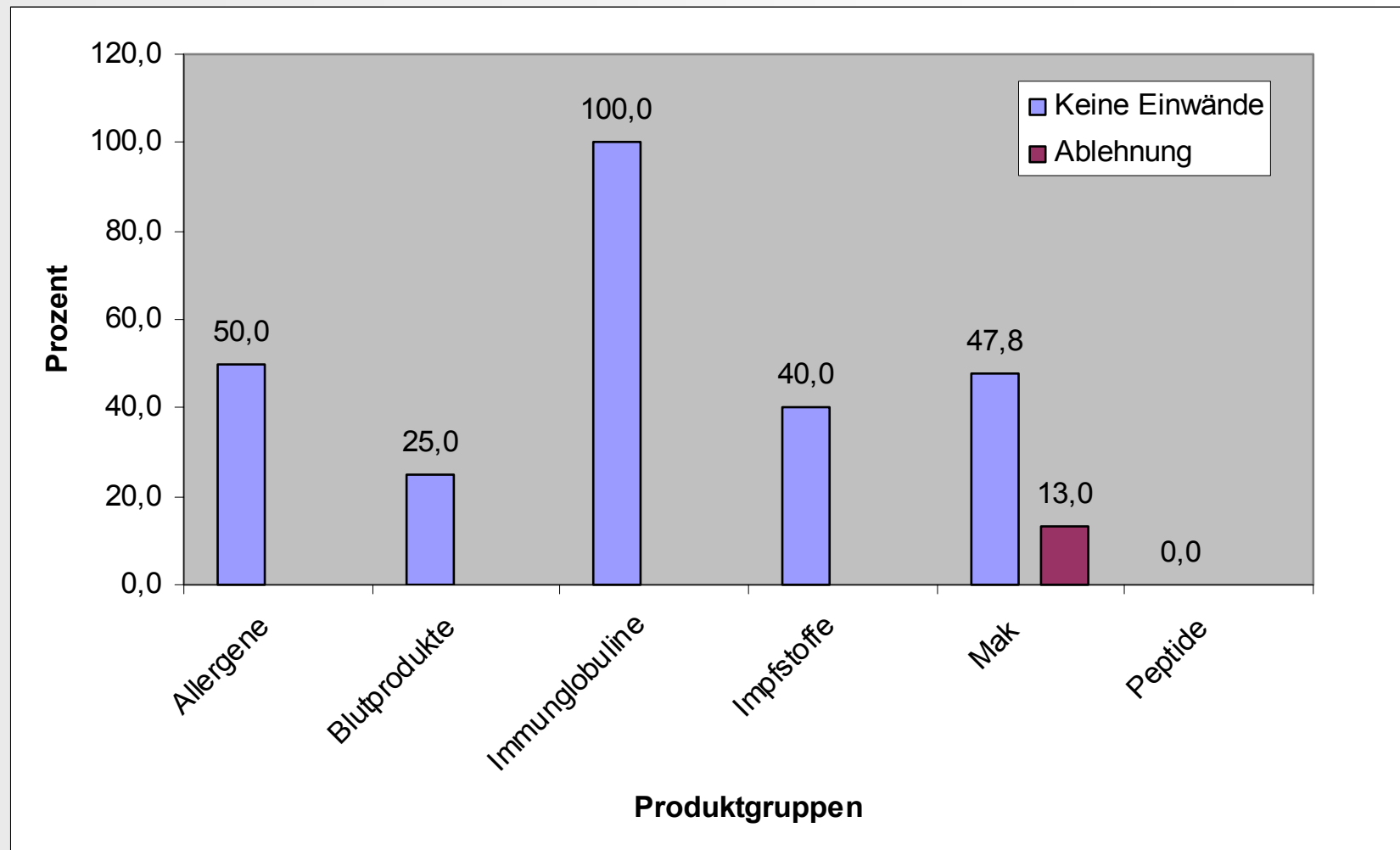
Durchschnittliche Bearbeitungszeiten bei der Genehmigung klinischer Prüfungen im PEI

30 Tage Verfahren	Soll/Tage	Ist/Tage
Frist bis zum formalen Mängelschreiben/Eingangsbetätigung	10	6,2
Reaktionszeit Sponsor	14	9,6
Frist bis zum inhaltlichen Mängelschreiben/Genehmigung	30	25,8
Reaktionszeit Sponsor	90	12,8
Frist bis zur Genehmigung	15	12,6
Durchschnitt Gesamtzeit	-	44,4
Anteil formale Mängelschreiben	ca. 67%	
Anteil inhaltliche Mängelschreiben	ca. 55%	

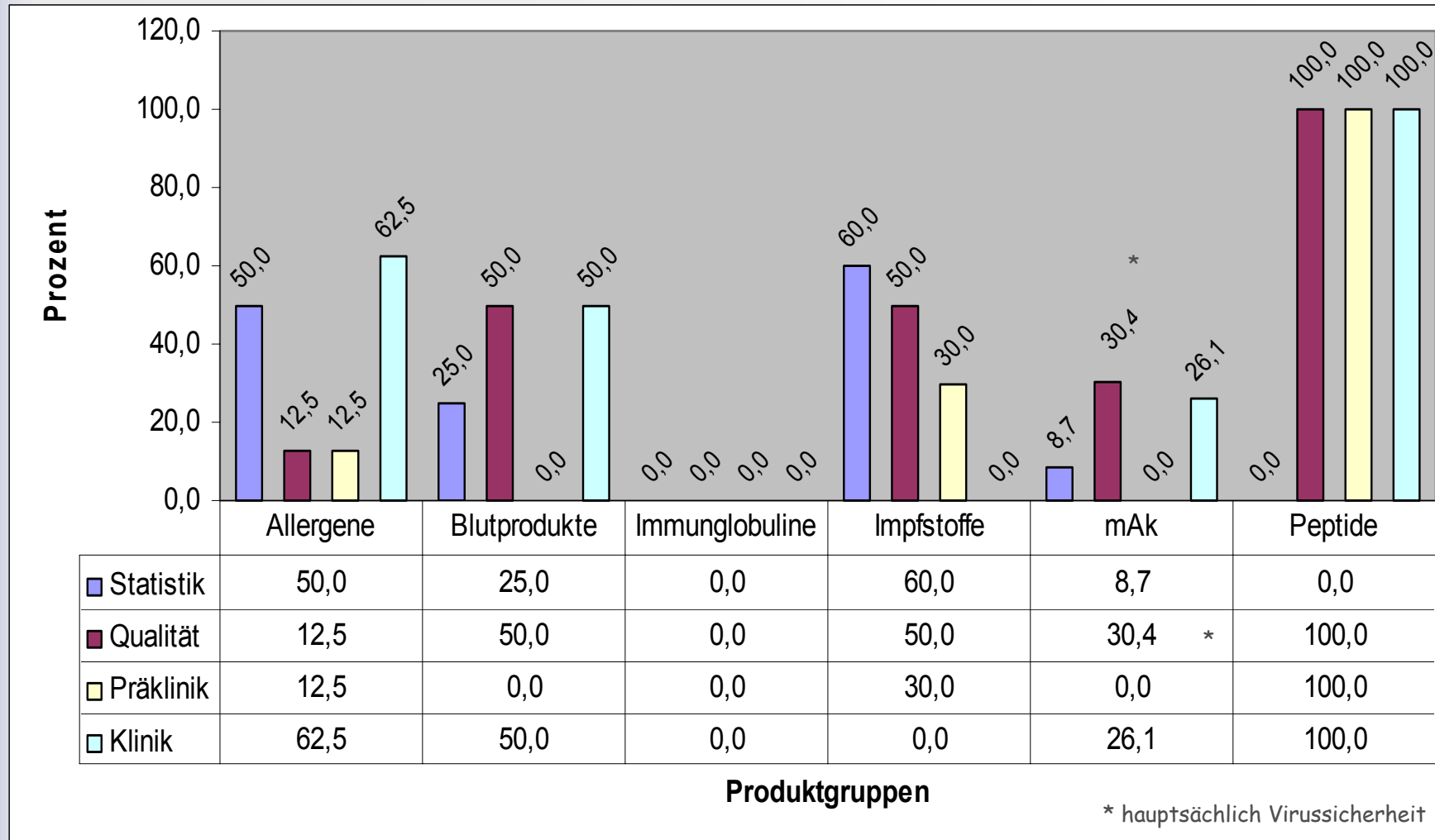
60 Tage Verfahren	Soll/Tage	Ist/Tag e
Frist bis zum formalen Mängelschreiben/Eingangsbetätigung	10	7,6
Reaktionszeit Sponsor	14	8,0
Frist bis zum inhaltlichen Mängelschreiben/Genehmigung	60	42,4
Reaktionszeit Sponsor	90	18,3
Frist bis zur Genehmigung	30	24,3
Durchschnitt Gesamtzeit	-	65,0
Anteil formale Mängelschreiben	ca. 65%	
Anteil inhaltliche Mängelschreiben	ca. 57%	



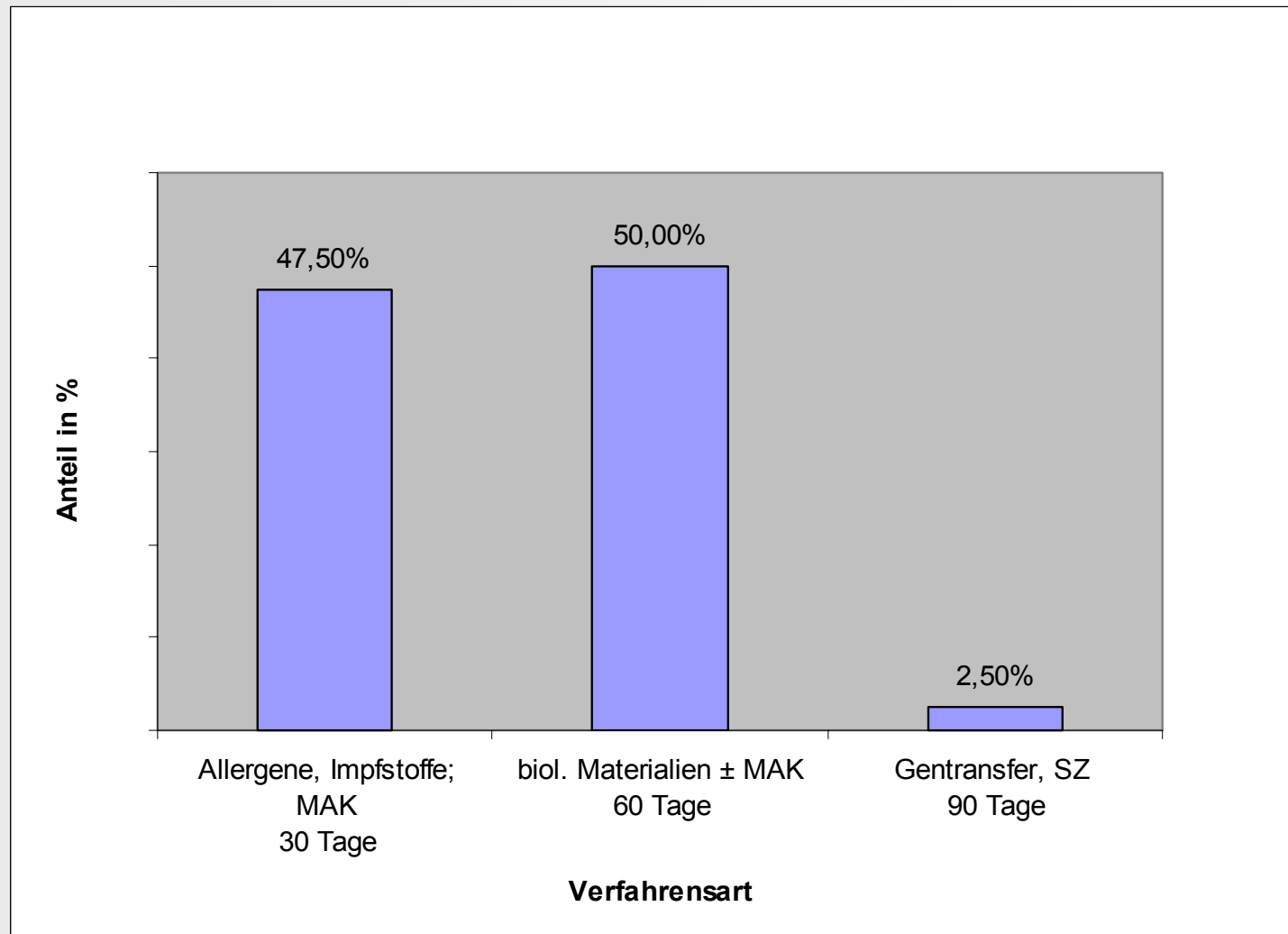
Klinische Prüfungen ohne Einwände/ Versagungen



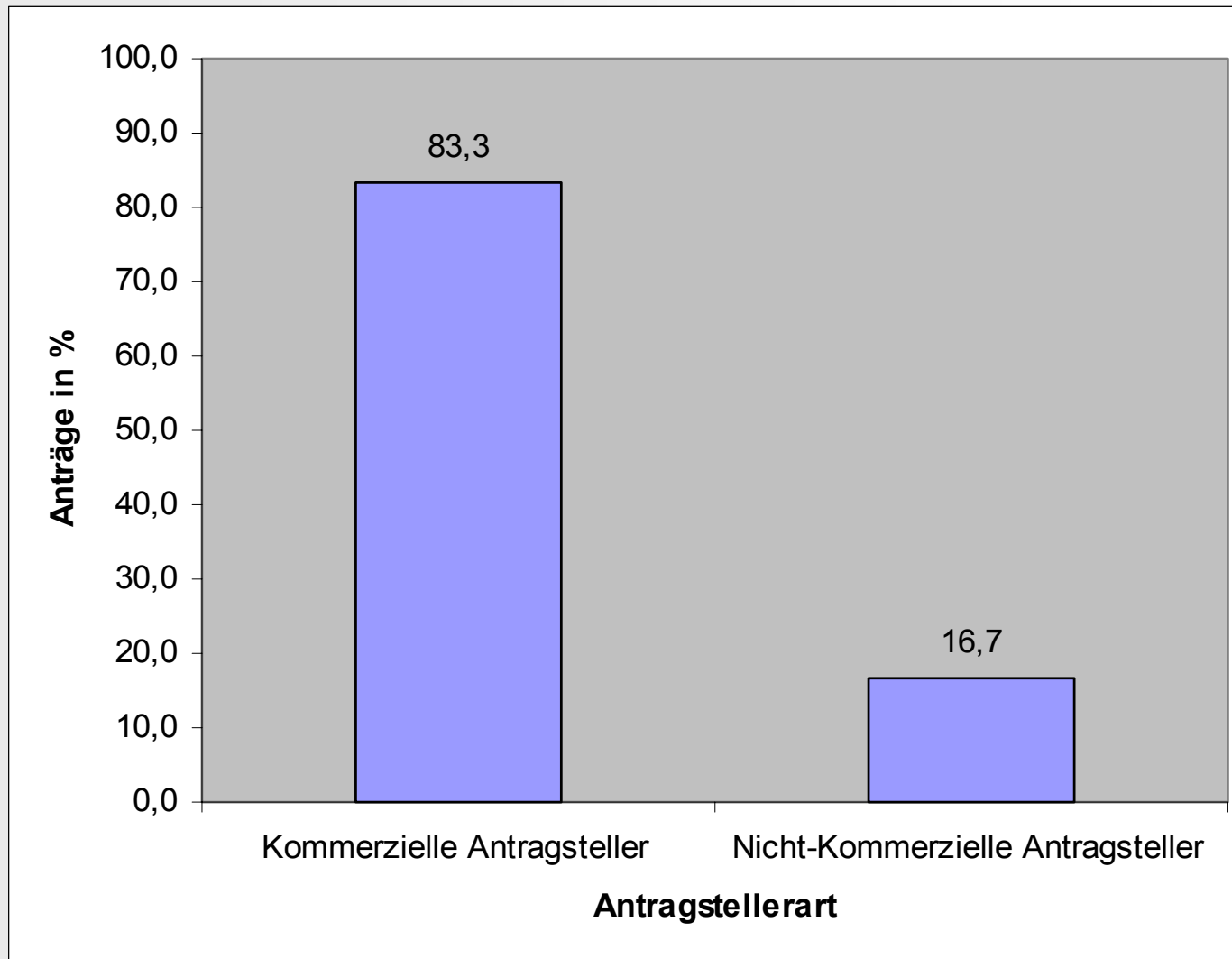
Verteilung der Einwände nach Unterlagenart



Verteilung der Antragsfristen bei der Genehmigung klinischer Prüfungen im PEI



Verteilung der Antragssteller bei der Genehmigung klinischer Prüfungen im PEI



Praktische Erfahrungen am Paul-Ehrlich-Institut

- Produktarten der Genehmigungsanträge nach ca. 9 Monaten:
 - Monoklonale Antikörper
 - Impfstoffe
 - Allergene
 - Sera (Intravenöse Immunglobuline)
Blutprodukte
 - Peptide
 - Gentransferarzneimittel



Praktische Erfahrungen am Paul-Ehrlich-Institut

➤ Anfragen hauptsächlich durch:

- Sponsoren,
- pharmazeutische Unternehmer,
- CROs, auch viele ausländische CROs,
 - UK, BE, FR, USA
- Forscher/KKS aus z.B. Unikliniken
- Kaum Privatpersonen



Praktische Erfahrungen am Paul-Ehrlich-Institut

➤ Anfragethemenschwerpunkte:

- Antragsformulare [▶](#)
 - Woher, wie erstellen, wie ausführlich, an BOB und Ethikkommission
- Eudract-Nummer [▶](#)
- Abgrenzung „altes/neues“ Verfahren [▶](#)
- Antragstellung [▶](#)
 - Elektronisch, Papier, wie viele Exemplare, Zuständigkeit der BOB
- Fristen [▶](#)
 - Für Antragsteller, BOB, Frist je nach Arzneimitteltyp
- Unterlagenumfang und Unterlagenart
 - Für zugelassene Arzneimittel ± neue Indikation, IMPD,
- Kosten bei den BOB [▶](#)
- Kennzeichnung der Prüfpräparate [▶](#)
- Woher bekomme ich Hilfe? [▶](#)



Praktische Erfahrungen am Paul-Ehrlich-Institut

- **Anfragethemenschwerpunkte:**
 - Woher bekomme ich Hilfe?

Wissenschaftliche und/oder Regulatorische Beratung:

Paul-Ehrlich-Institut, D-63225 Langen,
Paul-Ehrlich-Strasse 51-55

e-mail: klinpruefung@pei.de

Tel.: +49 (0) 6103 771810

