

12. AMG-Novelle - Erfahrungen nach Inkrafttreten

Behördliches Genehmigungsverfahren
Umgang mit den neuen Anforderungen

PD Dr. med. Thomas Sudhop
Arzt für Klinische Pharmakologie
Leiter Organisationseinheit Klinische Prüfungen / GCP
BfArM

Leitlinie

Deklaration von Helsinki (1964, 2000)

1964+

Leitlinie

ICH Topic E6
„Note for Guidance on Good Clinical Practice“
CPMP/ICH/135/95 „alias“ **ICH GCP**

1995

Richtlinie

Richtlinie 2001/20/EG des
EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES
vom 4. April 2001 ... über die Anwendung der
Guten Klinischen Praxis (GCP) bei der Durchführung von
klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln

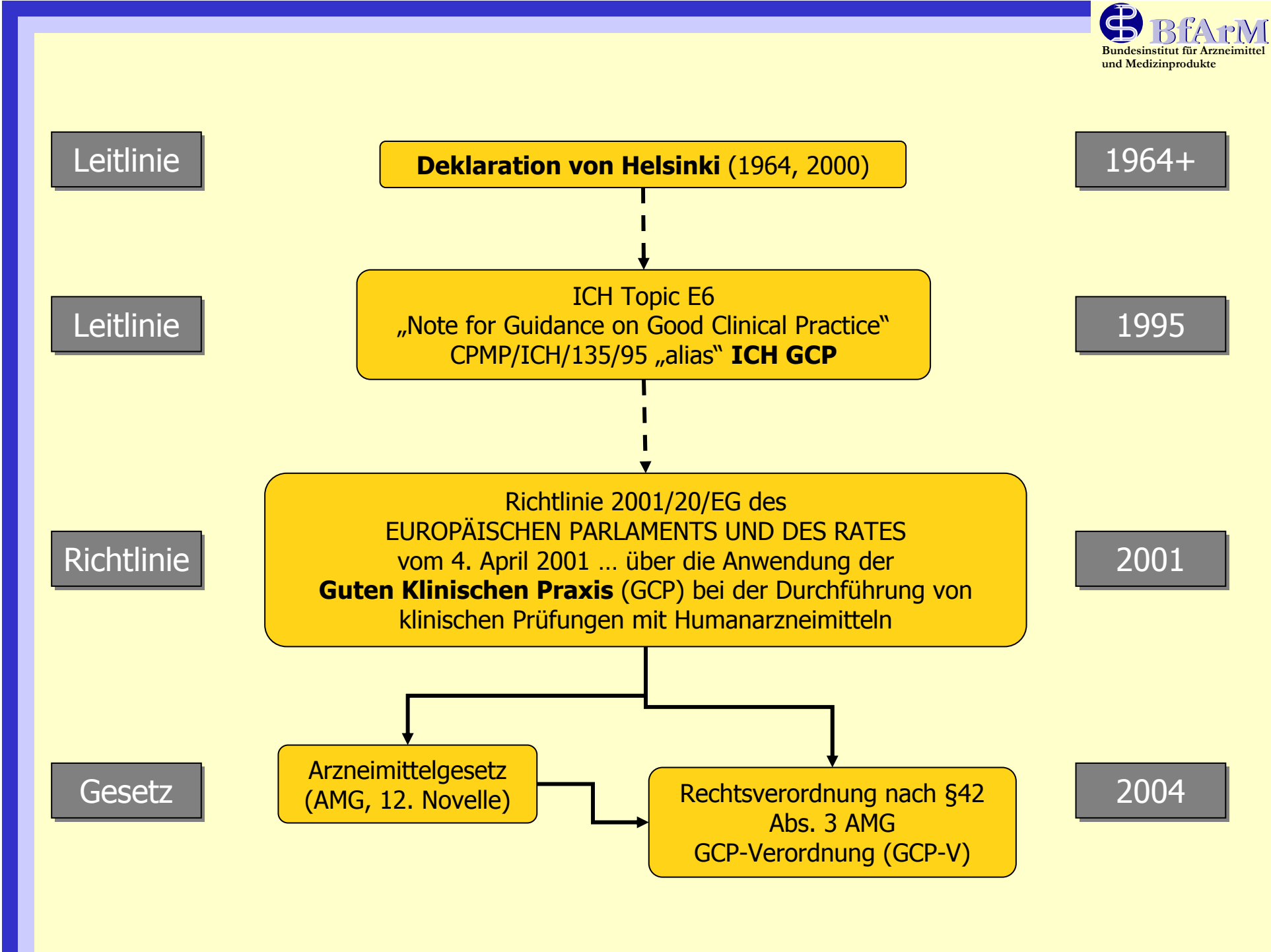
2001

Gesetz

Arzneimittelgesetz
(AMG, 12. Novelle)

Rechtsverordnung nach §42
Abs. 3 AMG
GCP-Verordnung (GCP-V)

2004



Richtlinie 2001/20/EG des europäischen Parlaments und des Rates
zur Angleichung von Rechts- und Verwaltungsvorschriften der MS über die
Anwendung der guten klinischen Praxis von klinischen Prüfungen mit
Humanarzneimitteln

- Präambel
 - Gründe und Ziele der Richtlinie
 - Umsetzung in nationales Recht der MS

- 24 Artikel
 - Begriffsbestimmungen
 - Schutz der betroffenen Personen
 - Minderjährige
 - Nichteinwilligungsfähige Erwachsene
 - Ethik-Kommission (einzige Stellungnahme)
 - Implizite Behördengenehmigung (Fristen)
 - Beginn und Durchführung einer Prüfung
 - Herstellung und Einfuhr von Prüfpräparaten
 - Unerwünschte Ereignisse / Nebenwirkungen
 - EudraCT / EudraVigilance (EVPM und EVCTM)

Arzneimittelgesetz (AMG)

12. Gesetz zur Änderung des AMG vom 30. Juli 2004

- Erster Abschnitt: Zweck des Gesetzes und Begriffsbestimmungen
 - § 4 Begriffsdefinitionen
 - Nebenwirkung, schwerwiegende Nebenwirkung, unerwartete Nebenwirkung, klinische Prüfung, Prüfer, Sponsor ...
- Zweiter Abschnitt: Anforderungen an Arzneimittel
 - § 10 Fertigarzneimittel, § 12 Kennzeichnung
- Dritter Abschnitt: Herstellung von Arzneimitteln
 - § 14 Herstellungserlaubnis, § 15 Sachkenntnis
- Vierter Abschnitt: Zulassung der Arzneimittel
 - § 25 Entscheidung über die Zulassung, § 29 Anzeigepflicht, Neuzulassung
- Sechster Abschnitt: Schutz des Menschen bei der Klinischen Prüfung
 - § 40 Allgemeine Voraussetzungen der klinischen Prüfung
 - § 41 Besondere Voraussetzungen der klinischen Prüfung
 - § 42 Verfahren bei der Ethik-Kommission (EK), Genehmigungsverfahren bei der Bundesoberbehörde (BOB)
 - § 42a Rücknahme, Widerruf und Ruhen der Genehmigung

Definition „Klinische Prüfung“

(§ 4 Abs. 23 Satz 1 AMG)

- „... am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist
 - klinische oder pharmakologische Wirkungen von Arzneimitteln
 - zu erforschen oder nachzuweisen oder
 - Nebenwirkungen festzustellen oder
 - die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung zu untersuchen
 - mit dem Ziel, sich von der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit der Arzneimittel zu überzeugen.“
- Ausgenommen sind nichtinterventionelle Prüfungen

§ 42 AMG

Verfahren bei der EK, Genehmigungsverfahren bei der BOB

- Art und Umfang der vom Sponsor vorzulegenden Unterlagen
- Fristen für
 - Bestätigung, Mängelbehebung, Bearbeitung
- Implizite Genehmigung bei Fristablauf durch BOB außer bei xenogenen Zelltherapeutika
- Gegenseitige Unterrichtung von EK und BOB
- Regelung zu Aufgaben und Verantwortungsbereichen von Sponsor und Prüfer durch Rechtsverordnung (GCP-Verordnung)

Versagensgründe der BOB

§ 42 Abs. 2 AMG

- Unterlagen sind - auch nach Ablauf einer dem Sponsor gesetzten angemessenen Frist zur Ergänzung – unvollständig
- Vorgelegte Unterlagen entsprechen nicht dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse
- Prüfung insbesondere ungeeignet den Nachweis der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit eines AMs, einschließlich Geschlechtsunterschieden, zu erbringen
- Nichterfüllung der Bedingungen nach §40 Abs. 1 Satz 3
 - Nr. 1 Vorhandensein eines Sponsors/Sponsorvertreters mit Sitz in der EU
 - Nr. 2 vorhersehbare Risiken und Nachteile müssen gegenüber dem Nutzen für die betroffenen Personen und der voraussichtlichen Bedeutung für die Heilkunde ärztlich vertretbar sein
 - Nr. 6 vorherige Durchführung einer dem jeweiligen Stand der wiss. Erkenntnisse entsprechende pharm./tox. Prüfung des AMs

GCP-Verordnung

(Rechtsverordnung gemäß § 42 Abs. 3 AMG)

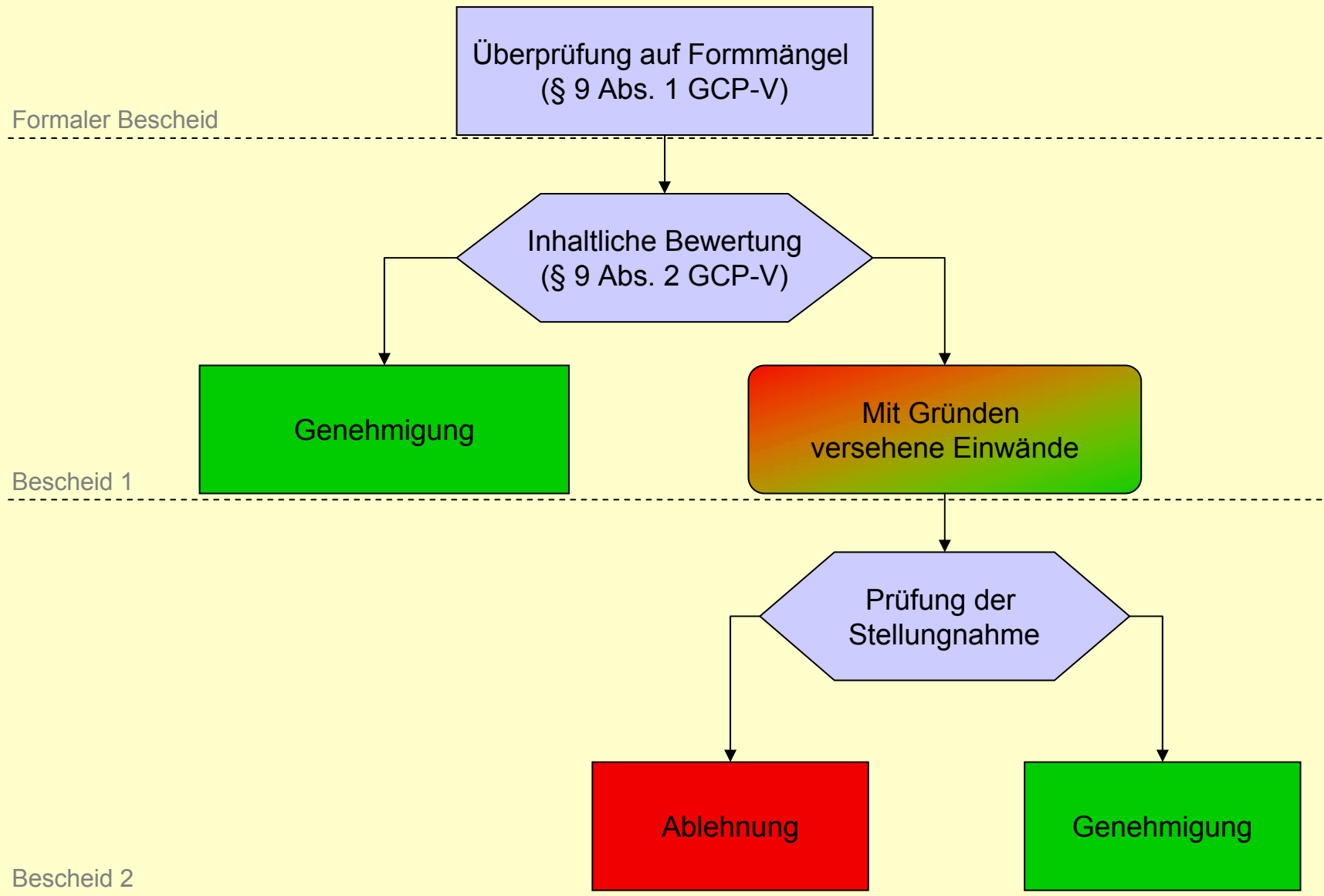
- Allgemeine Vorschriften
 - Zweck, Anwendungsbereich, Begriffsbestimmung (vgl. 2001/20/EG)
- Anforderungen an Prüfpräparate
 - Herstellung und Einfuhr, Kennzeichnung, Entblindung im Notfall
- Genehmigung durch BOB und Bewertung durch EK
 - Art und Umfang der Unterlagen für BOB und EK
 - Fristen für Bestätigung, Mängelbehebung, Bearbeitung und Mitwirkung (EK)
 - EK-Verfahren bei multizentrischen Prüfungen (federführende und beteiligte EK)
 - Nachträgliche Änderungen
- Dokumentations- und Mitteilungspflichten, Datenbanken, Inspektionen
 - des Prüfers, des Sponsors, der BOB
 - Handhabung von SUSARs (suspected unexpected serious adverse reactions, Verdachtsfall auf unerwartete schwerwiegende NW)
 - EudraCT, Eurdravigilanz-Datenbank

Genehmigungsverfahren

Ablauf gemäß RL 2001/20/EG - Artikel 9

- (2) 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.
- (3) 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.
- (4) Die Prüfung eines ordnungsgemäßen Genehmigungsantrags durch die gemäß Absatz 2 zuständige Behörde muss so schnell wie möglich abgeschlossen werden und darf nicht länger als 60 Tage dauern. Die Mitgliedstaaten können in ihrem Zuständigkeitsbereich eine kürzere Frist als 60 Tage festlegen, wenn dies der bisherigen Praxis entspricht.

Ablauf des Genehmigungsverfahrens



Genehmigungsverfahren nach § 42 Abs. 2 AMG i.V.m. § 9 GCP-V

- Formale Vollständigkeitsprüfung innerhalb von 10 Tagen mit schriftlicher Bestätigung derselben oder Nachforderung fehlender Unterlagen zur Erreichung eines ordnungsgemäßen Antrages
- Innerhalb von 30 Tagen nach Eingang des ordnungsgemäßen Antrags müssen begründete Einwände erhoben werden, sonst erfolgt implizite Genehmigung
 - Ausnahmen Teil A des Anhangs EWG Nr. 2309/93: Arzneimittel, die mit einem der folgenden biotechnologischen Verfahren hergestellt werden: Rekombinante DNS, kontrollierte Expression von Genen, die für biol. Aktive Proteine kodieren, Verfahren auf der Basis von Hybridomen und monoklonalen Antikörpern
- Bei mit Gründen versehenen Einwänden durch die BOB hat Sponsor maximal 90 Tage Zeit Änderungen vorzunehmen, nach erneuter Einreichung abschließend 15 Tage Zeit für finale Beurteilung



Nachträgliche Änderungen (§10 GCP-V)

(1) Änderungen einer von der zuständigen Bundesoberbehörde genehmigten oder von der zuständigen Ethik-Kommission zustimmend bewerteten klinischen Prüfung, **die geeignet sind,**

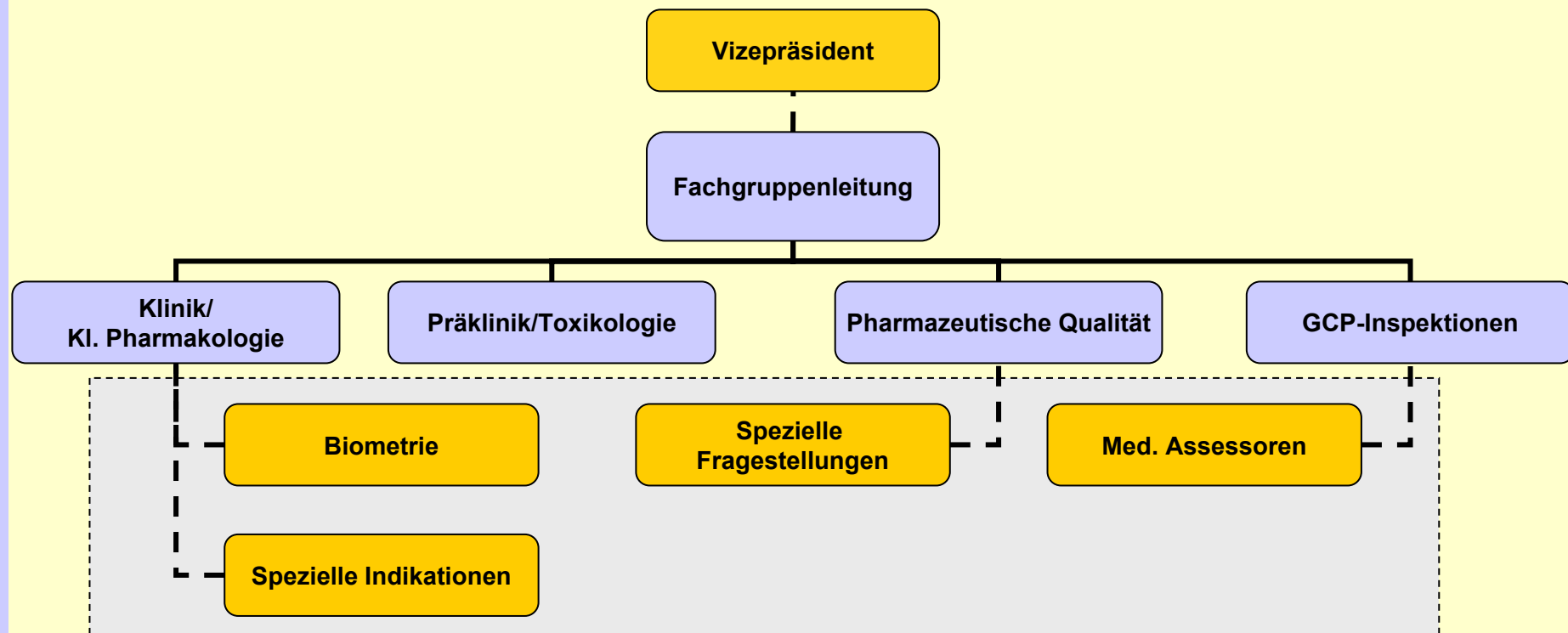
1. sich auf die **Sicherheit** der betroffenen Personen **auszuwirken,**
2. die **Auslegung der wissenschaftlichen Dokumente**, auf die die Prüfung gestützt wird, oder die wissenschaftliche Aussagekraft der Studienergebnisse zu **beeinflussen,**
3. die **Art der Leitung oder Durchführung der Studie wesentlich zu verändern,**
4. die **Qualität oder Unbedenklichkeit der Prüfpräparate** zu beeinträchtigen oder
5. bei klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln, die aus **gentechnisch veränderten Organismen** bestehen oder diese enthalten, die **Risikobewertung** für die Gesundheit nicht betroffener Personen und die Umwelt zu verändern ...

Keine nachträglichen Änderungen im Sinne des §10 GCP-V im Verlauf des Genehmigungsverfahrens

Umsetzung des Genehmigungsverfahrens am BfArM

Einrichtung einer selbstständigen Fachgruppe
„Klinische Prüfungen“

Aufbau Organisationseinheit „Klinische Prüfungen/GCP“

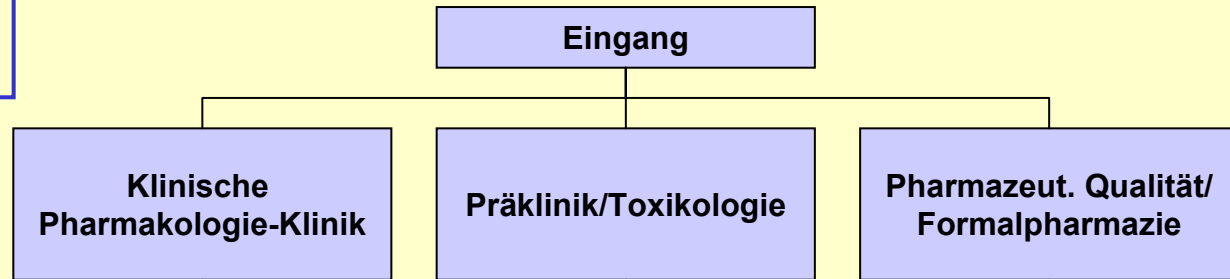


Aufgaben

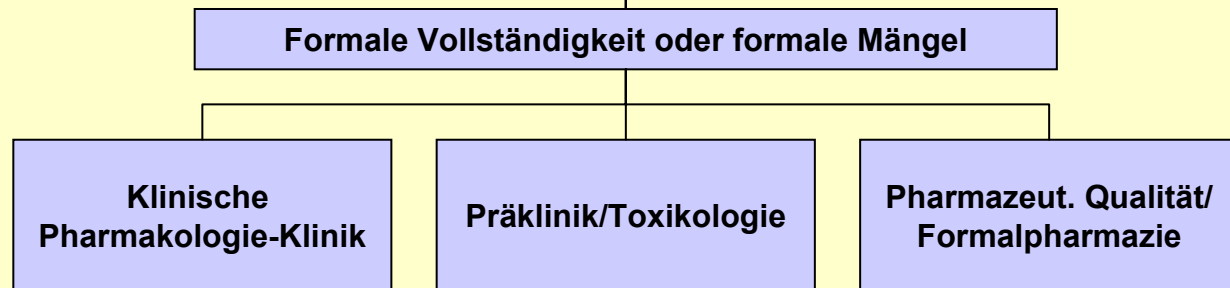
- Genehmigungsverfahren Klinischer Prüfungen von Arzneimitteln am Menschen im Rahmen der Zuständigkeit des BfArM als zuständige BOB
 - Vorgaben aus 2001/20/EG
 - Umsetzung in §40-42a AMG und GCP-V
- EudraCT-Datenbank (§14 Abs. 3 und 4 GCP-V)
- Inspektionen nach §15 und §9 GCP-V, §22 AMG
- Pharmakovigilanz im Rahmen klinischer Prüfungen (§ 42a AMG, §§13-14 GCP-V) in Verbindung mit Abteilung 7 des BfArMs

Projekt- Prüfung

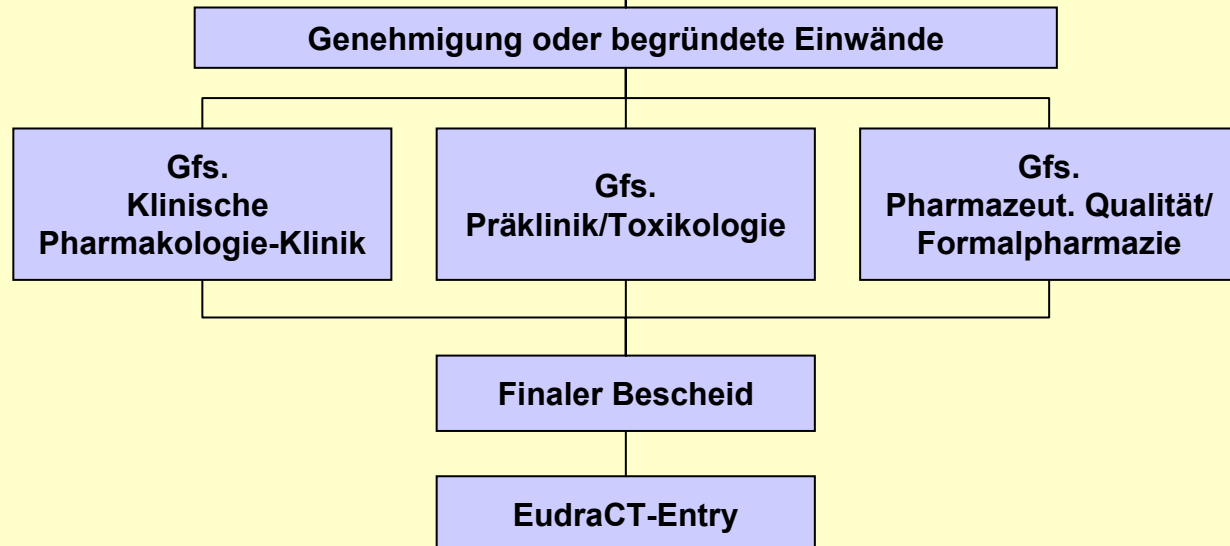
Formale Prüfung



Inh. Prüfung 1



Inh. Prüfung 2

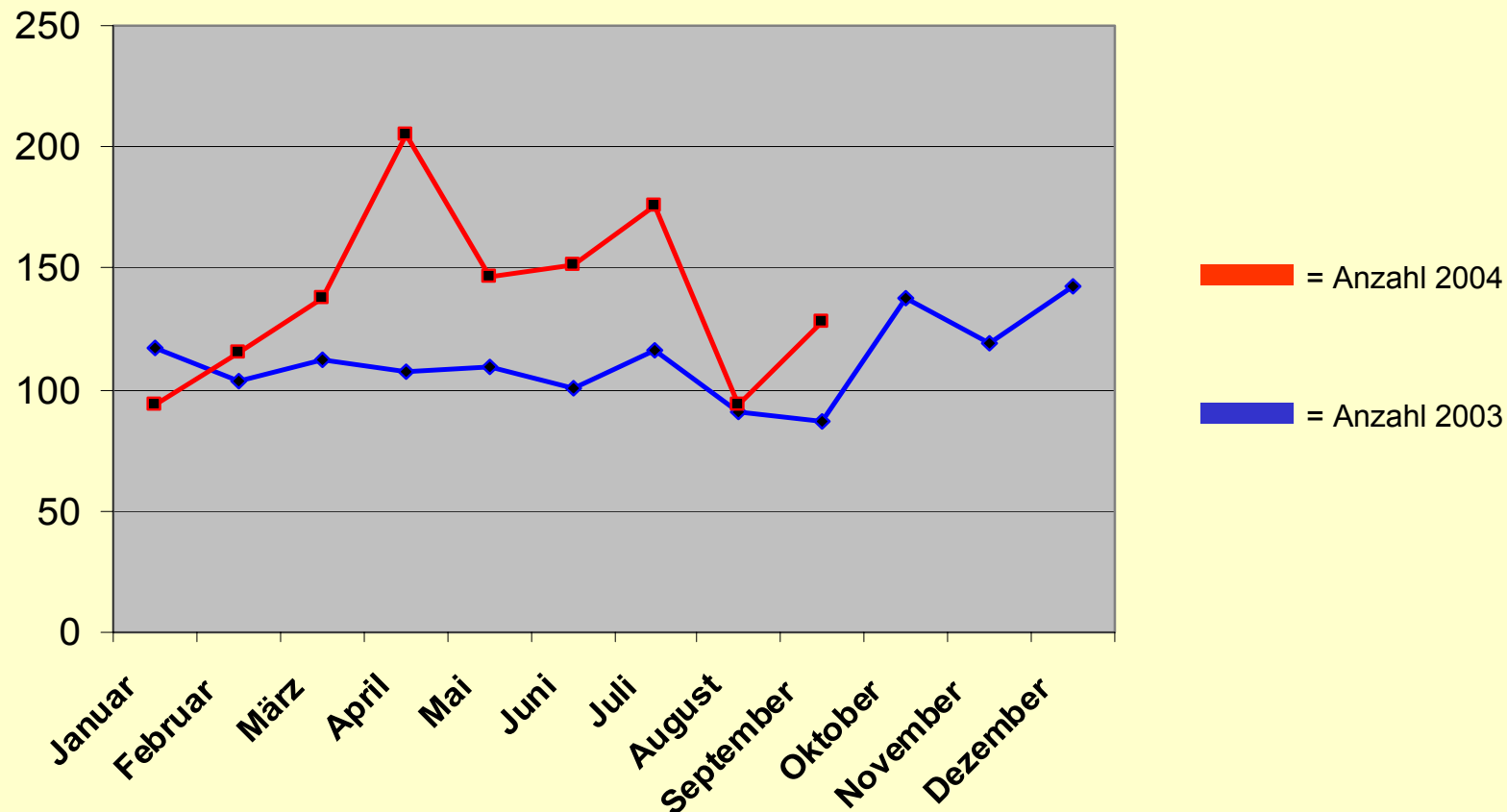


Studienstatistik 1999-2004

Jahr	2004	2003	2002	2001	2000	1999
Phase I	520	471	473	443	476	505
Phase II	479	352	353	315	307	293
Phase III	512	427	424	460	507	430
Phase IV	118	85	62	48	54	42
Andere	106	58	40	60	51	43
Gesamt	1.735	1.393	1.352	1.326	1.395	1.313

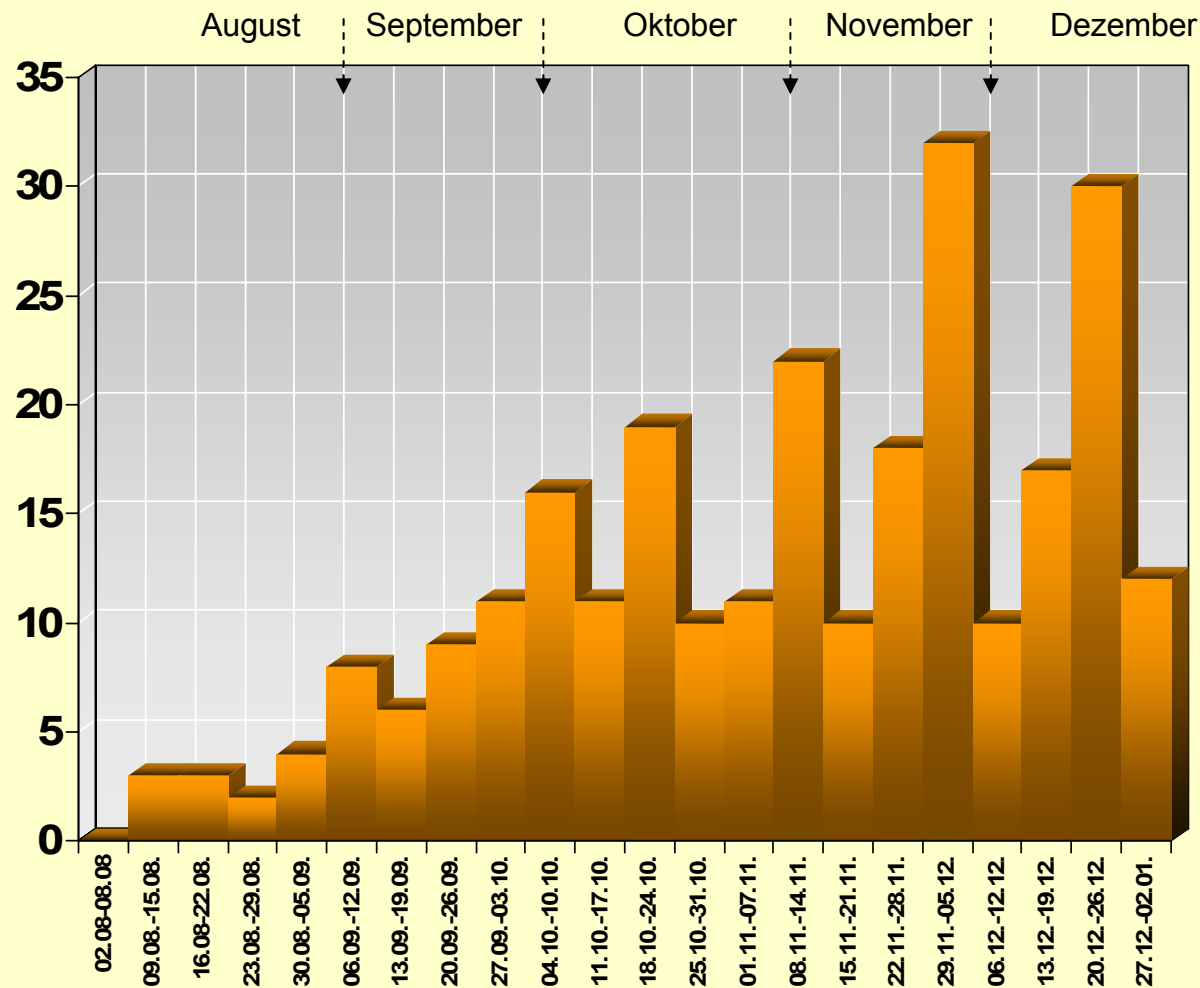
© BfArM 2005

Anzahl der nach § 40 Abs. 1 Nr. 6 dem BfArM im Jahr 2003 und 2004 vorgelegten Prüfpläne (Altes Vorlageverfahren)

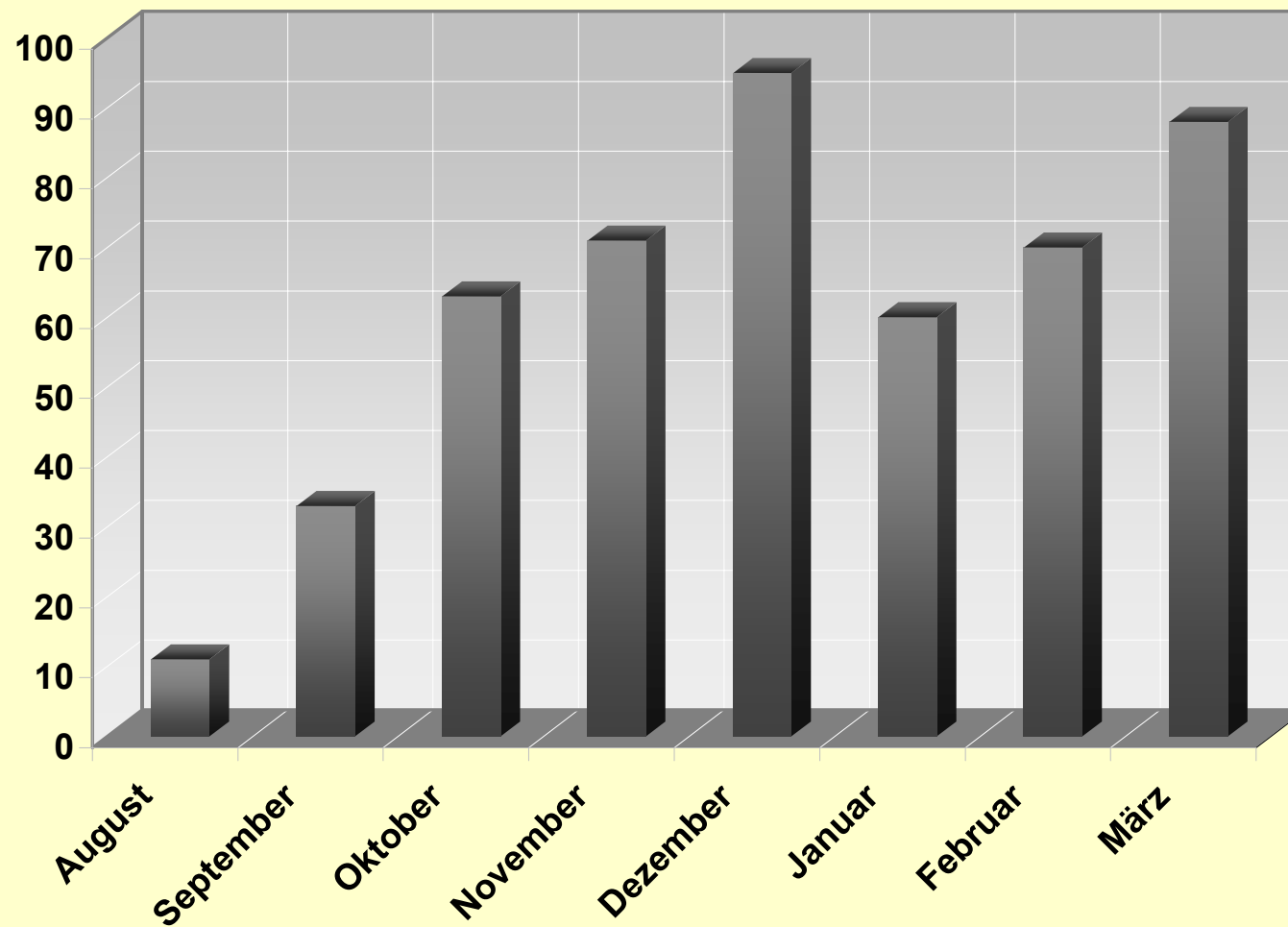


	Jan.	Feb.	März	April	Mai	Juni	Juli	Aug.	Sept.	Okt.	Nov.	Dez.	Summe
2003	117	104	112	107	109	101	116	91	87	138	119	143	1344
2004	94	115	138	205	146	151	176	94	128				1247
2003	Zwischensumme: Januar – September:							944					
2004	Zwischensumme: Januar – September:							1247					

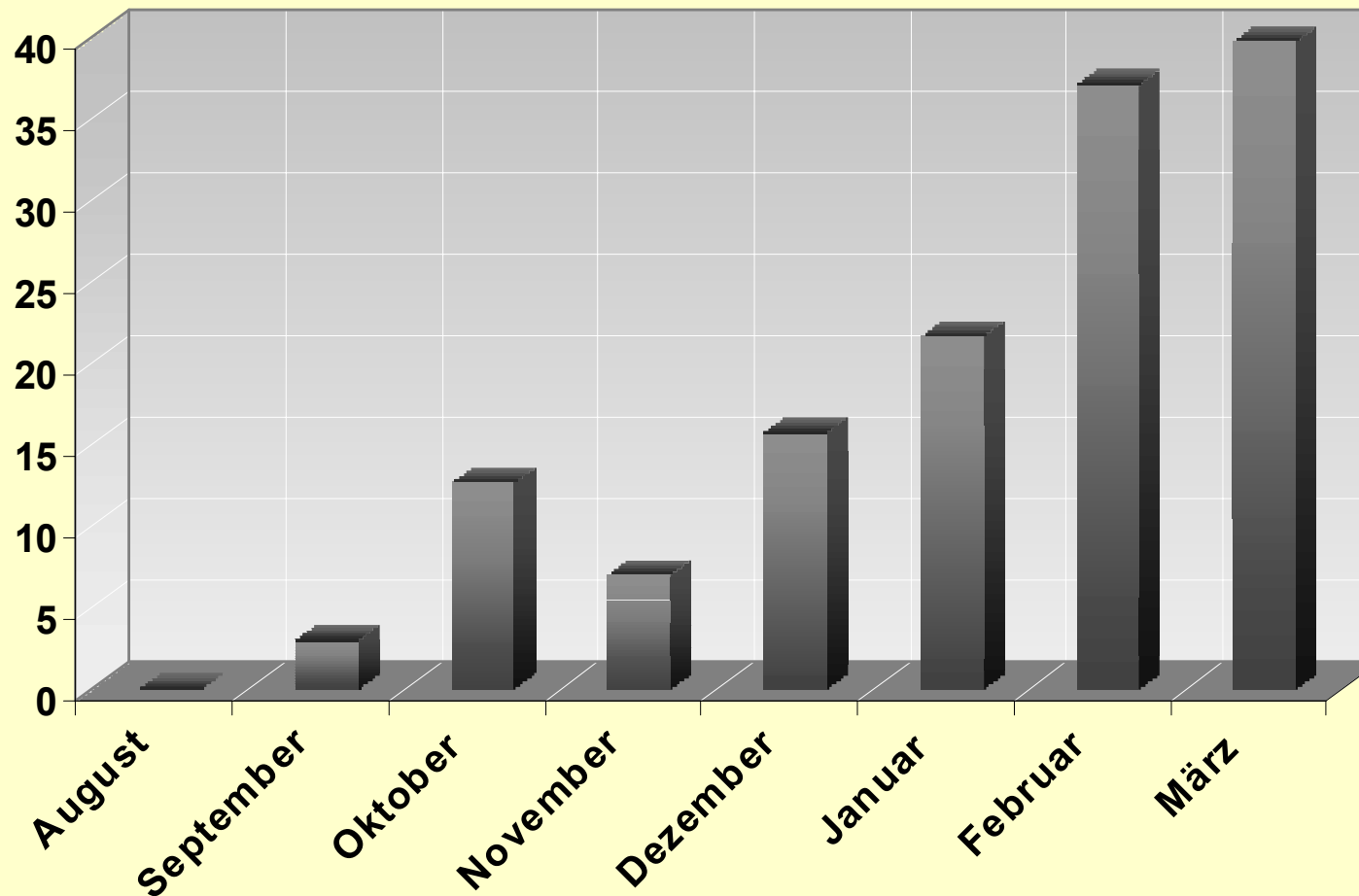
Entwicklung des wöchentlichen Antragsaufkommens in 2004



Monatliches Antragsvolumen



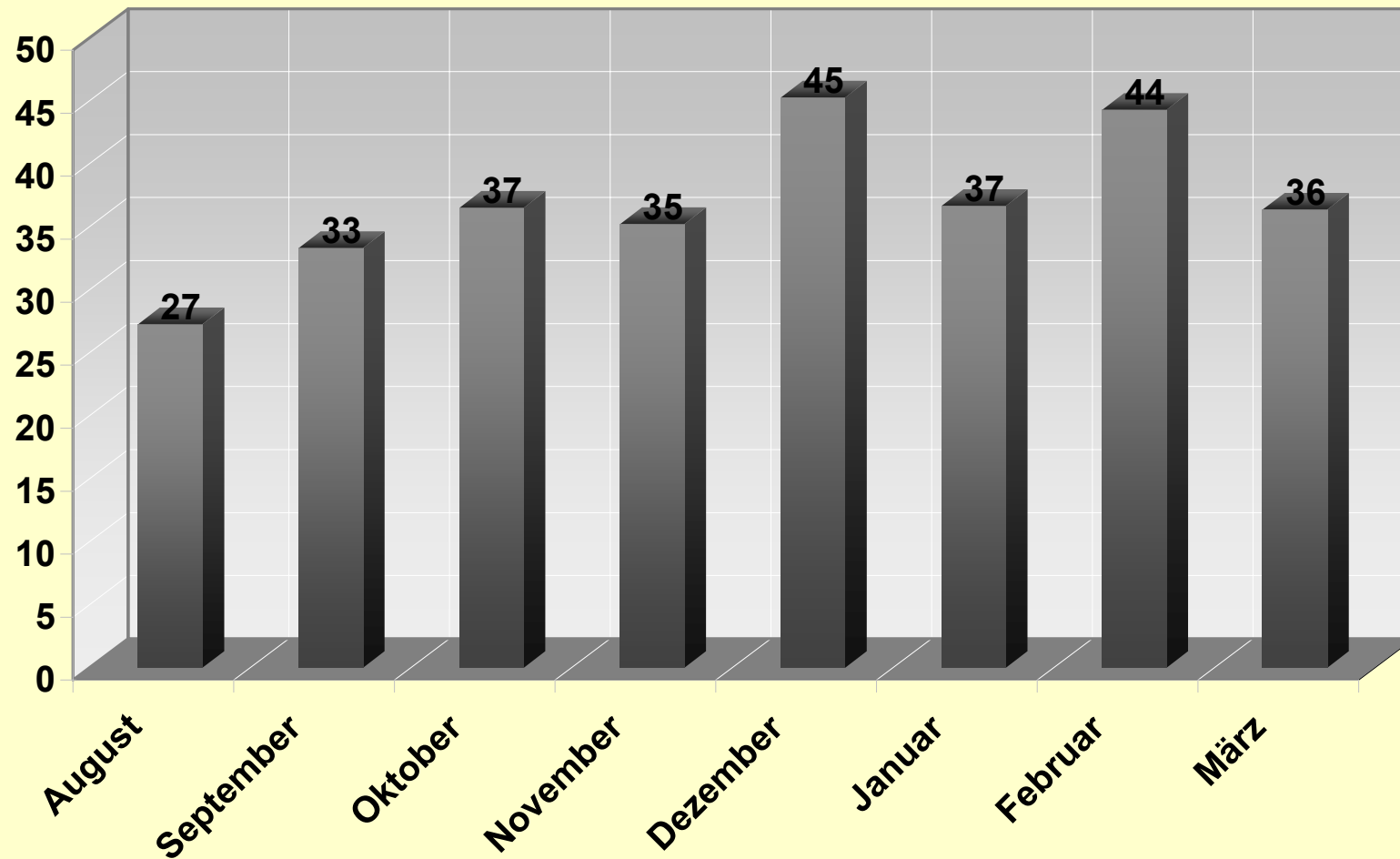
Anträge ohne formale Mängel (%)



Einfluss formaler Mängel

- Keine formalen Mängel
 - Kein „Clock-Reset“: 14/30 Tagefrist beginnt mit Eingang beim BfArM
- Formale Mängel vorhanden:
 - „Clock-Reset“: 14/30-Tagefrist beginnt mit Vorliegen eines „ordnungsgemäßen“ Antrags („valid application“)

Anträge ohne inhaltliche Mängel (%)



Status 06/2005

- Mehr als 700 Anträge auf klinische Prüfungen seit August 2004
- Zur Zeit ca. 20-30 Anträge pro Woche nach §42 AMG
- Termintreue (2005):
 - 100% explizite Stellungnahmen innerhalb der 30-Tagefrist
- Genehmigungsquote: 99%
 - 4 Versagungen
 - Gründe
 - 1 x formale Gründe
 - 2 x medizinische Gründen
 - 1 x pharmazeutische Qualität