

Ringvorlesung Wintersemester 2021/2022

Klinische Prüfung von Arzneimitteln
Wissenschaftliche Voraussetzungen, rechtliche Grundlagen
und praktische Durchführung

Gemeinsame Ringvorlesung des Instituts für Klinische Chemie und Pharmakologie und des
Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Klinische Prüfung von Arzneimitteln

**Wissenschaftliche Voraussetzungen, rechtliche Grundlagen und praktische
Durchführung**

Aufgrund der Corona-Situation findet die Ringvorlesung dieses Wintersemesters virtuell über ein Web-
basiertes Videokonferenzsystem statt. Zur Teilnahme ist eine vorherige Registrierung unter Angabe von
Vornamen, Nachnamen und E-Mail-Adresse erforderlich.

Einführung in Planung und Durchführung Klinischer Prüfungen

PD Dr. med. Thomas Sudhop



Clinical Trials in the EU

Before May 2004

National rules only, no harmonisation within the EU

- Paper based submission
- National competent authorities (NCA) not in all Member States (MS) involved



Directive 2001/20/EC (since May 2004)

First harmonisation step, but still many national specificities

- E-application form but otherwise paper based submission
- Both, NCA + ethics committee (EC) involved, but work usually independently of each other



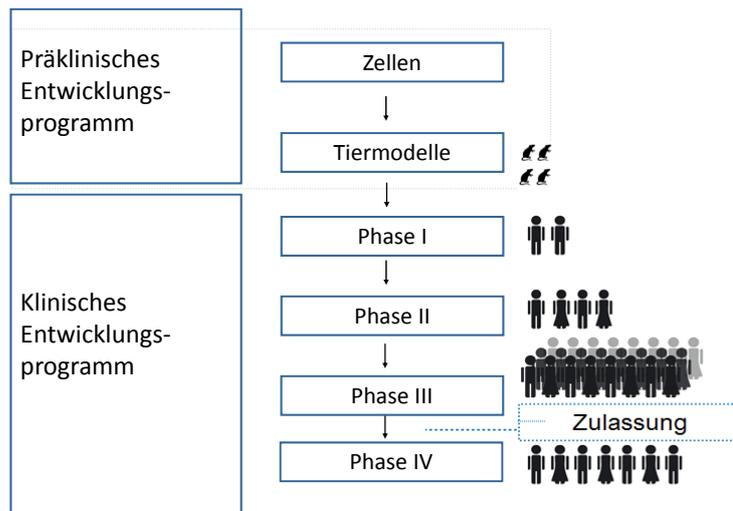
Regulation (EU) No. 536/2014 (2022, CTR)

Full harmonisation and joint assessment of multi-state trials

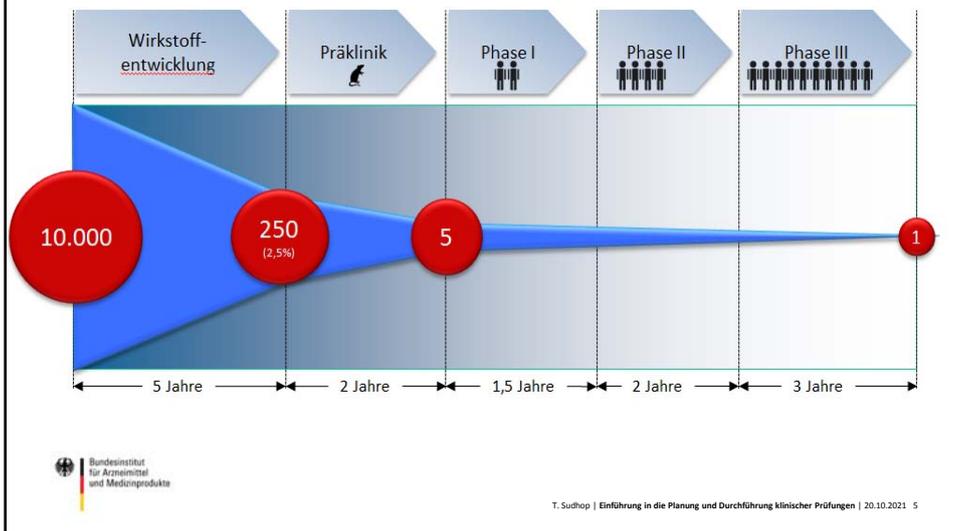
- E-submission through EU portal (CTIS) for all MS
- Joint assessment of all Member States concerned (MSC)



Arzneimittelentwicklung



Risiken & Chancen der Arzneimittelentwicklung



Phase I „Human Pharmacology“

- Erste Anwendung am Menschen
 - Normalerweise Probanden
 - Ev. Patienten (z.B. Zytostatika)
- Sicherheit und Verträglichkeit
- Pharmakokinetik und Pharmakodynamik
- Metabolisierung und Interaktionen
- Erste Dosis-/Wirkungsbeziehungen, wenn möglich

Phase II „Therapeutic Exploratory“

- Untersuchung zur Indikation
 - In der Regel an Patienten
- Dosis-/Wirkungsbeziehung
- Dosisabschätzung
- Proof of Concept (PoC)
- Datenerhebung zur Planung von pivotalen Folgestudien

Phase III „Therapeutic Confirmatory“

- Statistischer Nachweis der Wirksamkeit
- Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil
- Datengrundlage zur Abschätzung der Nutzen/Risikoabwägung zur Zulassung
- I.d.R 2 pivotale klinische Prüfungen für die Zulassung erforderlich

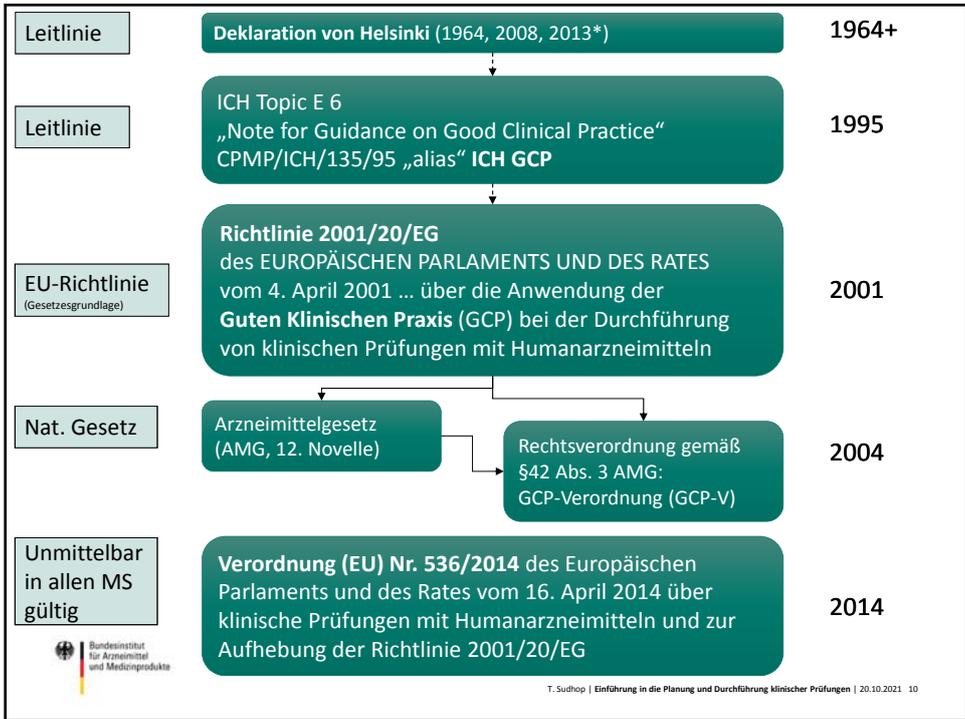
Zulassungsantrag bei EMA oder nationalen Behörden: BfArM oder PEI

Rechtgrundlagen

Verordnung (EU) Nr. 536/2014
Direktive 2001/20/EG

Arzneimittelgesetz (AMG)
Klinische Prüfungsbewertungs-Verordnung (KPBV)
GCP-Verordnung (GCP-V)

Leitlinien
ICH E6 Good Clinical Practise
FAQs der Kommission
...
CT 1 – CT 3 Guidance Dokumente



Derzeitiges Verfahren zur Authorisierung einer klinischen Prüfung in Deutschland

- Jeder Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung (Clinical Trial Application, CTA) muss von der zuständigen Bundesoberbehörde (BfArM/PEI) genehmigt werden
- Für jede klinische Prüfung ist eine zustimmende Bewertung der zuständigen Ethik-Kommission (EK) für den Leiter der klinischen Prüfung erforderlich
 - In Deutschland: 50 EKs, angesiedelt an medizinischen Fakultäten und Landesärztekammern
 - Beide Stellen prüfen unabhängig voneinander den Antrag auf klinische Prüfung (CTA) und die vom Sponsor eingereichten wesentlichen Unterlagen
- Bei multizentrischen Prüfungen muss jede Prüfstelle zusätzlich eine positive Stellungnahme zu ihrer Eignung für die jeweilige Prüfung von den lokalen Ethik-Kommissionen einholen
- Prüfungen in mehreren Staaten erfordern eine neue Genehmigung in jedem Mitgliedstaat

Rechtlicher Rahmen ab 31.1.2022

Ab 31.1.2022 optional,
ab 31.1.2023 obligat

Verordnung (EU) Nr. 536/2014
[Clinical Trials Regulation, CTR]

6. Abschnitt des AMG
§§ 40-42c AMG

KPBV

Nur noch für Alt-Verfahren
bis maximal 31.1.2025

Direktive 2001/20/EG

6. Abschnitt des AMG
§§ 40-42b AMG in alter Fassung

GCP-Verordnung

CTR: Motivation und Ziele

- Beibehaltung der grundlegenden GCP-Prinzipien, aber Umsetzung eines stärker risikobasierten Ansatzes, um unnötigen bürokratischen Aufwand zu verringern
- Weitere Harmonisierung der klinischen Prüfungen in der EU durch eine direkt anwendbare EU-Verordnung anstelle einer Richtlinie
- Vereinfachung des Antragsverfahrens für klinische Prüfungen (CTA) durch den Einsatz moderner IT-Technologien
 - EU-Portal + EU-Datenbank = Informationssystem für klinische Prüfungen (CTIS)
- Einführung einer gemeinsamen/koordinierten Überprüfung für Prüfungen in mehreren Staaten
- Verbesserung der Transparenz bei klinischen Prüfungen und ihren Ergebnissen
- Insgesamt: Förderung der Innovation und Erhaltung der Attraktivität der EU für die Forschung

Wesentliche Änderungen und Prinzipien der CTR

- Aufteilung des Antragsdossiers (Clinical Trial Application Dossier, CTA-Dossier) und des Bewertungsberichts der Mitgliedstaaten in zwei Teile
 - **Part I**, der für alle beteiligten Mitgliedstaaten (Member State concerned, **MSC/CMS**) identisch ist: Prüfplan, Prüfärzneimittel-Dossiers (IMPD), Prüferbroschüren (Investigator's brochure) ...
 - **Part II** deckt die nationalen Belange in jedem beteiligten Mitgliedstaat ab: Texte für Einwilligung nach Aufklärung, Schadensersatzregelungen ...
- **Gemeinsame Bewertung von Part I** durch alle beteiligten Mitgliedstaaten unter Koordination eines **berichterstattenden Mitgliedstaats** (Reporting Member State, **RMS**)
 - RMS steuert die Kommunikation und entwirft den ersten Bewertungsbericht (**Assessment Report, AR**) für die gemeinsame Bewertung durch alle beteiligten Mitgliedstaaten
 - RMS konsolidiert den endgültigen Bewertungsbericht und trifft eine Entscheidung über Teil I (verbindlich für alle anderen beteiligten Mitgliedstaaten)
- Entwicklung eines **EU-Informationssystems für klinische Prüfungen (CTIS)** für
 - Elektronische Einreichung der CTA und der zugehörigen Dokumente bei allen MSC ohne Notwendigkeit von (elektronischen) Unterschriften
 - Sichere Kommunikation zwischen Sponsor, RMS und MSC
 - Der Inhalt des CTIS ist mit Ausnahme einiger vertraulicher Informationen öffentlich zugänglich

CTR: Rolle von Behörden und Ethik-Kommissionen

- Die CTR legt nicht fest, ob und wie in einem Mitgliedstaat Behörden oder Ethik-Kommissionen in den Genehmigungsprozess für Klinische Prüfungen einbezogen werden
- Jeder Mitgliedstaat muss innerhalb der gesetzlichen Frist eine einzige Entscheidung über eine Genehmigung treffen (keine getrennten Stellungnahmen von Ethik-Kommission und nationaler Behörde)
 - Einzige Anforderung: Das nationale Bewertungsteam muss über die erforderliche medizinische und regulatorische Kompetenz verfügen und muss auch Laien beinhalten
 - Die meisten Mitgliedstaaten beziehen sowohl Ethik-Kommissionen wie auch nationale Zulassungsbehörden in die Bewertung ein (auch in Deutschland)
- Obwohl die CTR vorschreibt, dass alle beteiligten Mitgliedstaaten der Entscheidung des RMS zu Part I folgen müssen, erlaubt die CTR den Mitgliedstaaten, grundsätzlich ein Vetorecht für Ethik-Kommissionen einzuführen (nicht in allen Mitgliedstaaten vorgesehen)

Neue Definitionen in der CTR

- **Klinische Studie:** Untersuchung von Arzneimitteln im Hinblick auf ihre Wirksamkeit, Unbedenklichkeit oder Pharmakokinetik zur Feststellung ihrer Unbedenklichkeit und/oder Wirksamkeit
- **Klinische Prüfung:** Eine klinische Studie, bei der die Behandlungszuweisung im Voraus festgelegt wird und die von der normalen klinischen Praxis abweicht, bei der die Verschreibung und der Einschluss in die Studie zusammen erfolgen oder bei der zusätzlich zur normalen klinischen Praxis eine Diagnostik oder Überwachung durchgeführt wird
- **Minimalinterventionelle Klinische Prüfung:** Eine klinische Prüfung, bei der
 - alle Prüfpräparate (mit Ausnahme von Placebo) zugelassen sind und vollständig im Rahmen ihrer Zulassungsbedingungen oder eines evidenzbasierten Off-Label-Use verwendet werden
 - Die zusätzlichen diagnostischen oder Überwachungsverfahren haben nur minimale zusätzliche Risiken und Belastungen im Vergleich zur normalen klinischen Praxis
- **Cluster-Prüfungen:** Eine klinische Prüfung mit geringem Interventionsgrad, bei der die Prüfstellen und nicht die einzelnen Prüfungsteilnehmer randomisiert werden (nicht in allen Mitgliedstaaten vorgesehen, auch nicht in DE)
- **Nicht-interventionelle Studie (NIS):** Eine klinische Studie, bei der es sich nicht um eine klinische Prüfung handelt

Definitionen

Sponsor

- eine Person, ein Unternehmen, eine Einrichtung oder eine Organisation, die bzw. das die **Verantwortung** für die Einleitung, das Management und die Aufstellung der Finanzierung einer klinischen Prüfung übernimmt
- CTR erlaubt ein Co-Sponsor-Konzept

Prüfer

- eine für die Durchführung einer klinischen Prüfung an einer Prüfstelle verantwortliche Person
- kein Arztvorbehalt für Prüfer, aber medizinische Behandlung nur durch Ärzte (Zahnärzte)

Hauptprüfer

- einen Prüfer, bei dem es sich um den verantwortlichen Leiter eines Prüferteams handelt, das die klinische Prüfung an einer Prüfstelle durchführt



Definitionen (2)

Prüfpräparat (Investigational medicinal product, IMP)

- Ein Arzneimittel, das in einer klinischen Prüfung getestet oder als Vergleichspräparat, auch als Placebo, verwendet wird

Hilfspräparat (Auxiliary medicinal product, AMP)

- Ein für die Bedürfnisse einer klinischen Prüfung entsprechend der Beschreibung im Prüfplan eingesetztes Arzneimittel, das jedoch nicht als Prüfpräparat verwendet wird

Beginn einer klinischen Prüfung

- Die **erste Handlung zur Rekrutierung** eines potenziellen Prüfungsteilnehmers für eine spezifische klinische Prüfung, sofern dies im Prüfplan nicht anders festgelegt ist

Ende einer klinischen Prüfung

- Der **letzten Besuch des letzten Prüfungsteilnehmers (LPLV: last patient, last visit)** oder einen späteren Zeitpunkt, wenn ein solcher im Prüfplan festgelegt ist



Genehmigungsantrag (CTA)

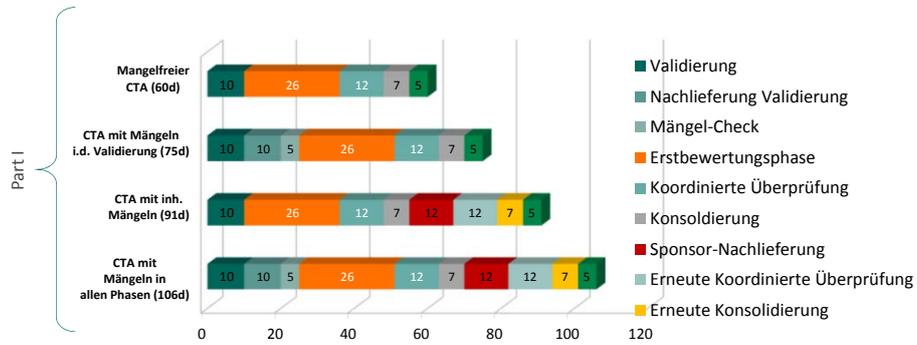
Part I (Artikel 6 der CTR)	Part II (Artikel 7 der CTR)
Minimalinterventionelle Prüfung	Rekrutierung von Prüfungsteilnehmern
Nutzen-Risikobewertung	Datenschutzaspekte
Herstellung und Import	Eignung der beteiligten Personen*
Labelling	Eignung der Prüfzentren*
Investigator's Brochure (IB)	Schadensersatz / Versicherung
	Biologische Proben

- **Part I** des Antrages kann als „stand alone“ Antrag zur Genehmigung vorab eingereicht werden; innerhalb von 2 Jahren muss der Part II eingereicht werden
- Es müssen für jeden Antrag und für jeden Part Bewertungsberichte („Assessment Reports“) erstellt werden (auch bei rein mono-nationalen Verfahren)

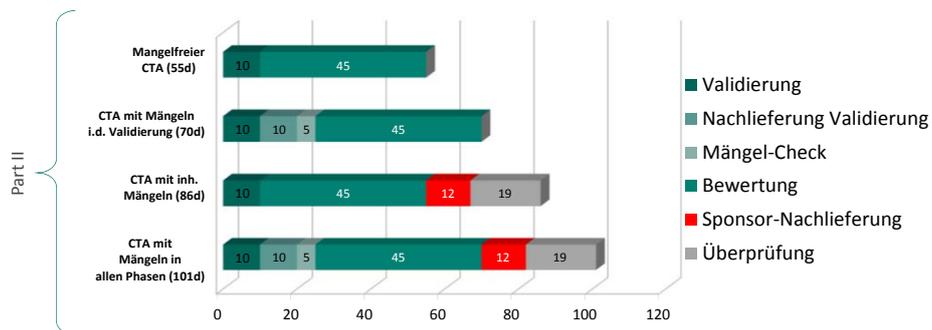
Genehmigungsverfahren zu Part I

- **Elektronische Einreichung einer CTA über das EU-Portal (CTIS)**
 - Benennung aller MS, in der die klinische Prüfung laufen soll
 - Benennung eines RMS aus der Gruppe der teilnehmenden MS
- **Validierung (Validation-Phase) durch RMS**
 - Ggf. Mängelbeseitigung und Re-Submission
 - Re-Validierung
- **Inhaltliche Bewertung (Assessment-Phase)**
 - Erstbewertung durch RMS mit Draft Assessment Report (dAR)
 - Koordinierte Überprüfung des Draft Assessment Reports durch MSC
 - Konsolidierung des dAR durch RMS oder
 - Nachfragen an den Sponsor (Request for information) mit
 - erneuter koordinierter Überprüfung und
 - Konsolidierung des AR durch RMS
- **Finale Entscheidung des RMS (Decision)**
- Entscheidung im Mitgliedstaat auf der Basis der RMS-Entscheidung, ggf. Opt-out

Genehmigungsverfahren zu Part I Mögliche Verfahrensdauer



Genehmigungsverfahren zu Part II Mögliche Verfahrensdauer



Entscheidung über die Genehmigung zu Part I Rolle des RMS

RMS legt für Teil I im Assessment Report dar, ob die Durchführung der klinischen Prüfung

- vertretbar ist
- unter Auflagen vertretbar ist
- nicht vertretbar ist

Hält der RMS die Durchführung für **nicht** vertretbar, ist die klinische Prüfung damit in allen MSC abgelehnt

Grundsätzlich verbleibt die Genehmigung eine nationale Entscheidung, die spätestens 5 Tage nach Veröffentlichung des AR im EU-Portal (CTIS) von den CMS dem Sponsor durch das Portal mitgeteilt wird

- Aber: Ein MSC soll dem RMS folgen und darf nur aus 3 Gründen ablehnen

Mögliche Opt-Out-Gründe eines MSC

- Wenn ein MSC der Auffassung ist, dass die Teilnahme an der klinischen Prüfung dazu führen würde, dass ein Prüfungsteilnehmer eine schlechtere Behandlung erhalten würde als dies gemäß normaler klinischer Praxis im betroffenen Mitgliedstaat der Fall wäre
- Bei einem Verstoß gegen bestimmte in Artikel 90 genannten nationalen Rechtsvorschriften
 - xenogene AM, AM für Schwangerschaftsabbruch, Suchtstoffe
- Bei Bedenken hinsichtlich der Sicherheit der Prüfungsteilnehmer sowie der Zuverlässigkeit und Belastbarkeit der gemäß Artikel 6 Absatz 5 [Assessment Report] oder Absatz 8 [Nachlieferung des Sponsors] übermittelten Daten

Im Falle der Ablehnung einer positiven RMS-Entscheidung, muss dies der ablehnende MSC gegenüber der Kommission, allen MS und dem Sponsor über das Portal detailliert begründen

Gesamtentscheidung im Mitgliedstaat

- Ein MSC versagt die Genehmigung einer klinischen Prüfung, wenn er aus den zuvor genannten **Opt-Out-Gründen** die Schlussfolgerung des RMS in Bezug auf **Part I** des Bewertungsberichts ablehnt, oder
- wenn er in hinreichend begründeten Fällen zu dem Schluss gelangt, dass die in **Part II** des Bewertungsberichts behandelten Aspekte nicht eingehalten werden, oder
- wenn eine Ethik-Kommission eine ablehnende Stellungnahme abgegeben hat, die gemäß dem Recht des betroffenen Mitgliedstaats für diesen gesamten Mitgliedstaat gültig ist (nicht in DE)
- Ansonsten genehmigt der Mitgliedstaat die Klinische Prüfung

Änderungen einer begonnenen klinischen Prüfung

- **Hinzufügen weiterer Mitgliedstaaten (MSC)** nach der Erstgenehmigung
 - Sponsor reicht Antrag über das Portal beim neuen MSC ein
 - RMS bleibt verantwortlich für Verfahrensführung
 - MSC kann RMS um weitere Informationen vom Sponsor ersuchen
- **Substantial Modifications** (wesentliche nachträgliche Änderungen) einschließlich
 - der Hinzufügung einer Prüfstelle oder
 - der Änderung eines Hauptprüfers an einer Prüfstelle,dürfen nur vorgenommen werden, wenn sie zuvor gemäß CTR genehmigt wurden
 - Verfahren vergleichbar einer Erstgenehmigung

Antragsdossier (Clinical Trial Application Dossier)

- CTR enthält im Anhang I detaillierte Angaben zu Inhalt und Aufbau des Antragsdossiers
- Das Dossier muss Dokumente und Informationen zu folgenden Aspekten enthalten
 - Zur Durchführung der klinischen Prüfung, einschließlich des wissenschaftlichen Kontextes und der getroffenen Vorkehrungen
 - Zum Sponsor, den Prüfern, den potenziellen Prüfungsteilnehmern und den Prüfstellen
 - Zu den Prüfpräparaten und erforderlichenfalls den Hilfspräparaten, insbesondere zu ihren Eigenschaften, ihrer Kennzeichnung, ihrer Herstellung und Kontrolle
 - Zu den Maßnahmen zum Schutz der Prüfungsteilnehmer
 - Zur Begründung, warum es sich um eine minimalinterventionelle klinische Prüfung handelt, falls der Sponsor dies geltend gemacht hat

EU-Datenbank (CTIS)

Transparenzvorschriften

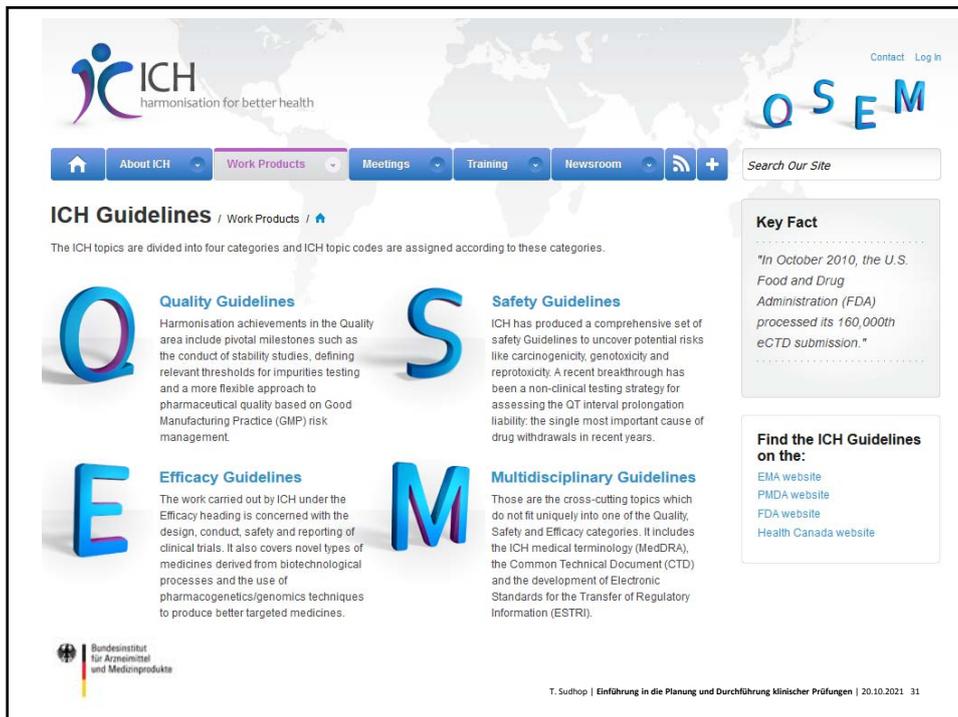
- Alle Inhalte der EU-Datenbank sind nach Erteilung einer Genehmigung einer klinischen Studie öffentlich abrufbar mit Ausnahme folgender Informationen oder zum Schutz von
 - Personenbezogenen Daten
 - Betriebs- und Geschäftsgeheimnissen (unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus, ggf. übergeordnetes öffentliches Interesse)
 - Mitteilungen der MS untereinander zur Erstellung der Assessment Reports
 - Überwachungsmaßnahmen der MS
- Bei übergeordnetem öffentlichem Interesse (overriding public interest) an einer Veröffentlichung können diese Informationen auch bereits vor Genehmigung der klinischen Prüfung öffentlich und auch die zuvor genannten - eigentlich geschützten - Informationen öffentlich verfügbar gemacht werden

Guidelines und Bekanntmachungen

- ICH-Guidelines
 - International Conference on Harmonization
 - ICH Guideline zu GCP (ICH-GCP)
- Internationale Ethische Guidelines
 - Deklaration von Helsinki
- EU-Guidelines
 - Teilweise identisch zu ICH-Guidelines
 - CT Guidance-Texte
 - CT-1 zur Antragstellung bei den Behörden
 - CT-2 zur Antragstellung bei den Ethik-Kommissionen
 - CT-3 zur Meldung von Nebenwirkungen aus klinischen Prüfungen
 - ...
 - Eudralex-Volume 10: Zusammenfassung aller regulatorischen Texte zu klinischen Prüfungen der EU

GXP – „Gute ... Praxis“

- Leitlinien zu Qualitätsansprüchen im Rahmen der Arzneimittelentwicklung und -herstellung
 - GCP: Good **C**linical Practise
 - GLP: Good **L**aboratory Practise
 - GMP: Good **M**anufacturing Practice
 - ...
- Harmonisierung dieser Guidelines über den ICH-Prozess
- ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
- Harmonisierung in den Regionen **N**ordamerika, **J**apan, **E**U, **C**hina u.a.
- Beteiligte Einrichtungen: Industrieverbände und Behörden



ICH harmonisation for better health

Contact Log In

HOME ABOUT ICH **Work Products** MEETINGS TRAINING NEWSROOM Search Our Site

ICH Guidelines / Work Products /

The ICH topics are divided into four categories and ICH topic codes are assigned according to these categories.

Q Quality Guidelines

Harmonisation achievements in the Quality area include pivotal milestones such as the conduct of stability studies, defining relevant thresholds for impurities testing and a more flexible approach to pharmaceutical quality based on Good Manufacturing Practice (GMP) risk management.

S Safety Guidelines

ICH has produced a comprehensive set of safety Guidelines to uncover potential risks like carcinogenicity, genotoxicity and reprotoxicity. A recent breakthrough has been a non-clinical testing strategy for assessing the QT interval prolongation liability; the single most important cause of drug withdrawals in recent years.

Key Fact

"In October 2010, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) processed its 160,000th eCTD submission."

E Efficacy Guidelines

The work carried out by ICH under the Efficacy heading is concerned with the design, conduct, safety and reporting of clinical trials. It also covers novel types of medicines derived from biotechnological processes and the use of pharmacogenetics/genomics techniques to produce better targeted medicines.

M Multidisciplinary Guidelines

Those are the cross-cutting topics which do not fit uniquely into one of the Quality, Safety and Efficacy categories. It includes the ICH medical terminology (MedDRA), the Common Technical Document (CTD) and the development of Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information (ESTRI).

Find the ICH Guidelines on the:

- [EMA website](#)
- [PMDA website](#)
- [FDA website](#)
- [Health Canada website](#)

T. Sudhop | Einführung in die Planung und Durchführung Klinischer Prüfungen | 20.10.2021 31



ICH harmonisation for better health

CONTACT

HOME ABOUT ICH **WORK PRODUCTS** MEETINGS TRAINING NEWSROOM Search

Home \ ICH Guidelines \ Efficacy Guidelines

Efficacy Guidelines

The work carried out by ICH under the Efficacy heading is concerned with the design, conduct, safety and reporting of clinical trials. It also covers novel types of medicines derived from biotechnological processes and the use of pharmacogenetics/genomics techniques to produce better targeted medicines.

- E1 Clinical Safety for Drugs used in Long-Term Treatment
- E2A - E2F Pharmacovigilance
- E3 Clinical Study Reports
- E4 Dose-Response Studies
- E5 Ethnic Factors
- E6 Good Clinical Practice
- E7 Clinical Trials in Geriatric Population
- E8 General Considerations for Clinical Trials
- E9 Statistical Principles for Clinical Trials
- E10 Choice of Control Group in Clinical Trials
- E11 - E11A Clinical Trials in Pediatric Population
- E12 Clinical Evaluation by Therapeutic Category
- E14 Clinical Evaluation of QT
- E15 Definitions in Pharmacogenetics / Pharmacogenomics
- E16 Qualification of Genomic Biomarkers
- E17 Multi-Regional Clinical Trials
- E18 Genomic Sampling
- E19 Safety Data Collection
- E20 Adaptive Clinical Trials

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

T. Sudhop | Einführung in die Planung und Durchführung Klinischer Prüfungen | 20.10.2021 32

https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines

Gute Klinische Praxis (GCP)

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.

Artikel 1 (2) der EU-Richtlinie 2001/20



T. Sudhop | Einführung in die Planung und Durchführung klinischer Prüfungen | 20.10.2021 | 33

Genehmigungsverfahren Klinischer Prüfungen im BfArM



T. Sudhop | Einführung in die Planung und Durchführung klinischer Prüfungen | 20.10.2021 | 34

Praktische Antragstellung?



T. Sudhop | Einführung in die Planung und Durchführung klinischer Prüfungen | 20.10.2021 | 35

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



Kontakt

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abteilung 10 – Informationstechnik / Klinische Prüfung
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

Ansprechpartner
PD Dr. Thomas Sudhop
thomas.sudhop@bfarm.de
www.bfarm.de



T. Sudhop | Einführung in die Planung und Durchführung klinischer Prüfungen | 20.10.2021 | 36