

## Das Genehmigungsverfahren und Inspektionen nach neuem AMG: Erfahrungen des BfArMs



PD Dr. med. Thomas Sudhop

Abteilung „Wissenschaftlicher Service“

Bundesinstitut für Arzneimittel und  
Medizinprodukte (BfArM), Bonn

## Übersicht

- ➔ Gesetzliche Änderungen seit August 2004
- ➔ Implementierung der neuen Verfahren bei den Bundesoberbehörden
- ➔ Erfahrungen des BfArM mit den neuen Prozeduren
- ➔ Erfahrungen des BfArM mit GCP-Inspektionen

## Änderungen durch das 12. AMG-ÄndG

- ➔ Implementierung der Richtlinie 2001/20/EG, 2001/83/EG (2005/28/EG)
- ➔ Neustrukturierung der §§40-42(a) um Schutz des Menschen bei der Klinischen Prüfung zu erhöhen
  - Gesetzliche Verankerung von (ICH)-GCP als wissenschaftlicher Stand der Erkenntnis
- ➔ Duales Bewertungs-/Genehmigungsverfahren
  - Zustimmende Bewertung der zuständigen Ethik-Kommission
  - Genehmigung durch die zuständige BOB
- ➔ Einführung von Fristen im Bewertungs-/Genehmigungsverfahren
- ➔ Klare Regelungen für Ethik-Kommissionen in multizentrische Prüfungen
- ➔ Rechtsverordnung zur Regelung der Verfahren in der Klinischen Prüfung (GCP-V)

3

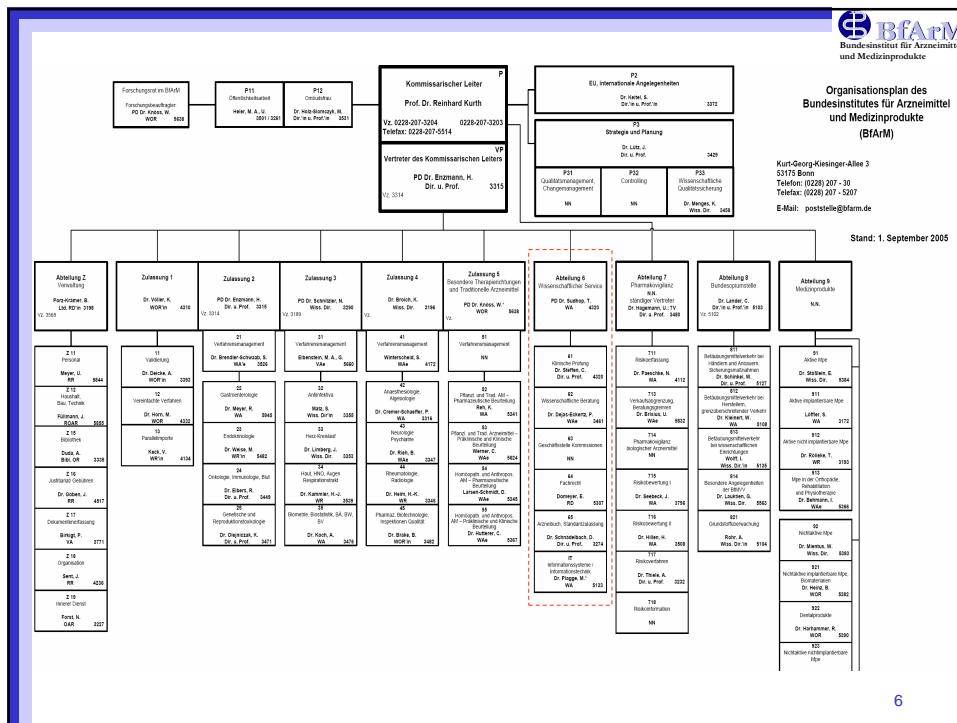
## Änderungen durch das 12. AMG-ÄndG

- ➔ Einführung des Sponsorbegriffs
- ➔ Einführung von Berichtspflichten für Sponsoren
- ➔ Meldung aller Prüfärzte und Einrichtungen nach § 67 Abs. 1 AMG
- ➔ Verpflichtung zur Erstellung von Jahressicherheitsberichten (ASR)
- ➔ Verpflichtung zur Meldung von Studienbeendigungen/Unterbrechungen
- ➔ Verpflichtung zur Erstellung eines Studienabschlussberichts und Übersendung der Zusammenfassung an die BOB

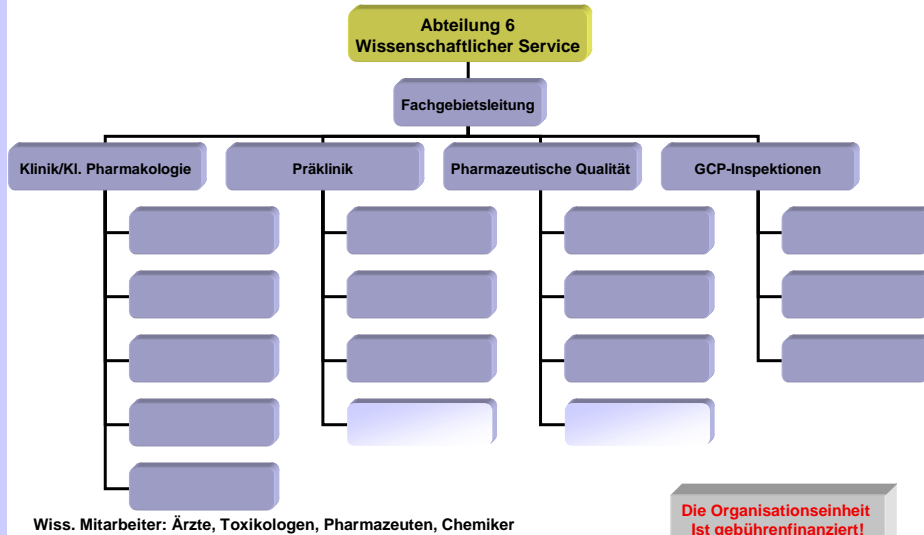
4

## Aufgaben der Bundesoberbehörden

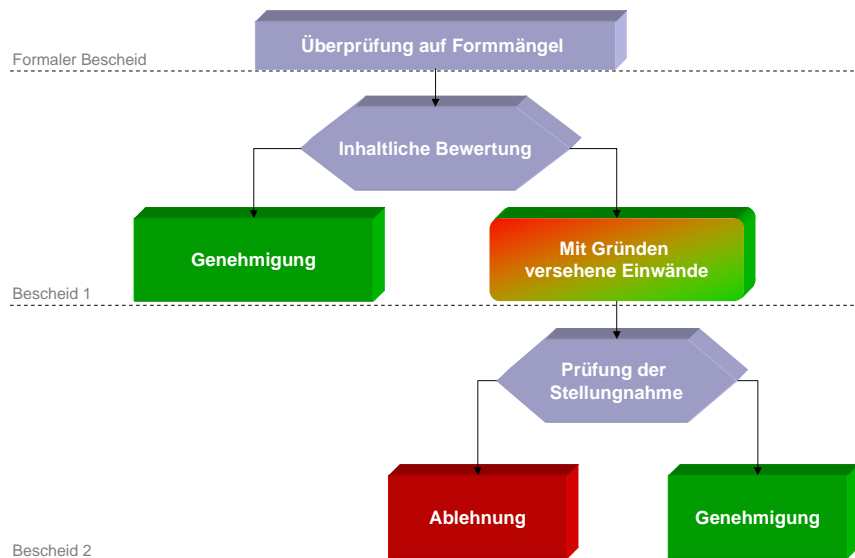
- ➔ Genehmigungsverfahren Klinischer Prüfungen von Arzneimitteln am Menschen
  - Vorgaben aus 2001/20/EG
  - Umsetzung in §40-42a AMG und GCP-V
- ➔ EudraCT-Datenbank (§14 Abs. 3 und 4 GCP-V)
- ➔ Inspektionen nach §15 GCP-V, §§ 22, 64 AMG
- ➔ Pharmakovigilanz im Rahmen klinischer Prüfungen (§ 42a AMG, §14 GCP-V) in Verbindung mit Abteilung 7 des BfArMs



Fachgebiet 61  
„Klinische Prüfungen/GCP“



Ablauf des Genehmigungsverfahrens



## Genehmigungsprozess

- ➔ § 42 Abs. 2 AMG:
  - „Die Genehmigung gilt als erteilt, wenn die zuständige Bundesoberbehörde dem Sponsor innerhalb von höchstens 30 Tagen nach Eingang der Antragsunterlagen keine mit Gründen versehenen Einwände übermittelt.“
    - Implizite Genehmigung (cave Ausnahmen)
  - „Wenn der Sponsor auf mit Gründen versehene Einwände den Antrag nicht innerhalb einer Frist von höchstens 90 Tagen entsprechend abgeändert hat, gilt der Antrag als abgelehnt.“
  
- ➔ § 9 Abs. 2 GCP-V
  - „Übermittelt die zuständige Bundesoberbehörde dem Sponsor mit Gründen versehene Einwände, kann dieser ein einziges Mal den Antrag innerhalb einer Frist von höchstens 90 Tagen nach Zugang entsprechend ändern.
  - Nach Eingang der Änderung übermittelt die zuständige Bundesoberbehörde dem Sponsor innerhalb von 15 Tagen schriftlich die Genehmigung des Antrags oder, unter Angabe von Gründen, dessen endgültige Ablehnung.“
    - Explizite Genehmigung wenn zuvor Einwände erhoben wurden

9

## Methodik der inhaltlichen Prüfung

- ➔ Aufbau von SOPs zur standardisierten Prüfung
  - Getrennte Bearbeitung in drei Fachgebieten
  
- ➔ Beachtung der Vorgaben aus AMG und GCP-V
  
- ➔ Orientierung an ICH-Guidance- bzw. NfG-Dokumenten
  - <http://pharmacos.eudra.org/F2/home.html>
  - <http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm>

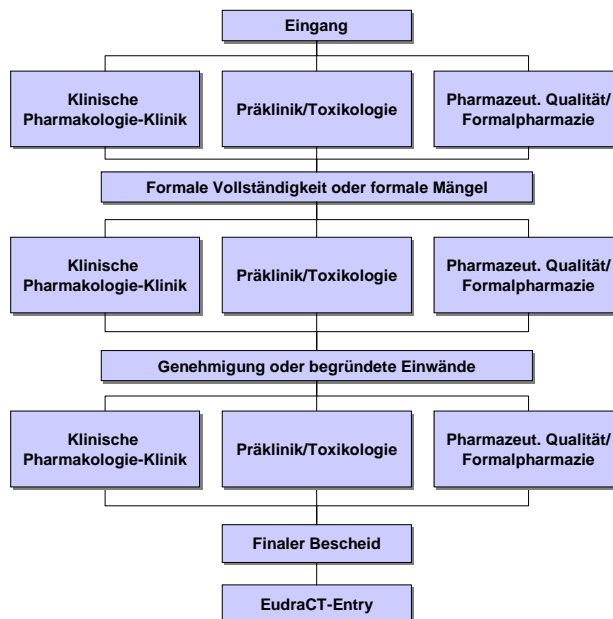
10

## Projekt- Prüfung

Formale Prüfung

Inh. Prüfung 1

ggf.  
Inh. Prüfung 2



11

## Ablauf des Genehmigungsverfahrens

- ➔ 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 (Fristverlängerung für bestimmte AM, explizite Genehmigung für bestimmte AM)
- ➔ 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 durch die BOB (immer explizit!)

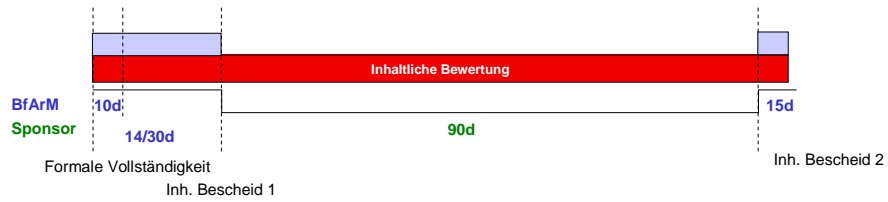
12

## Verfahrensfristen

### Vorliegen von formalen Mängeln

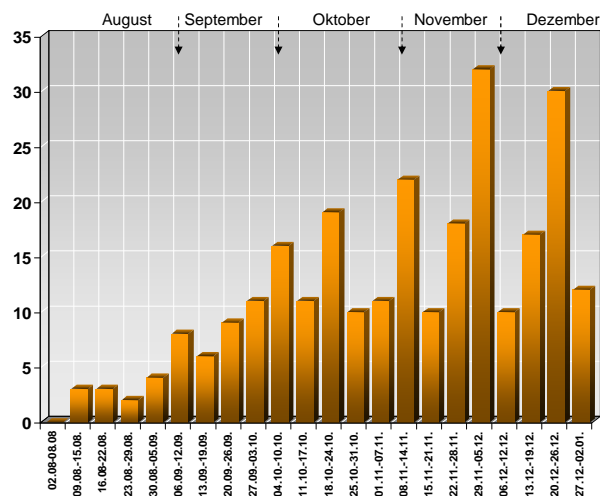


### Keine formalen Mängel



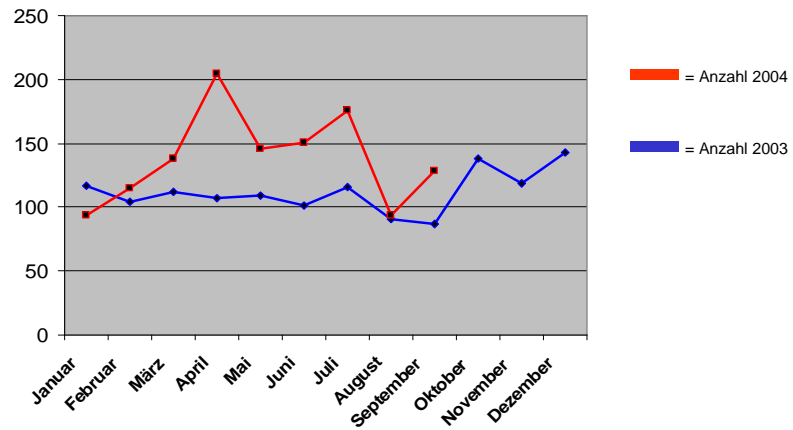
13

## Langsamer Start in 2004



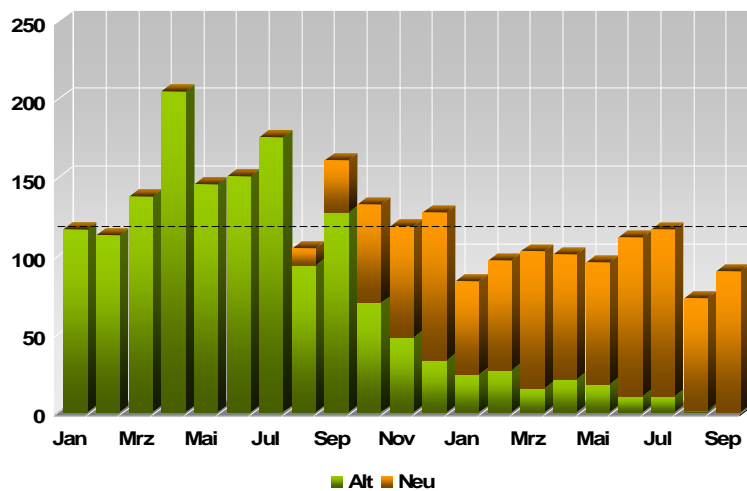
14

## Ursache: Überproportional hohes Aufkommen von vorgelegten Prüfplänen in 2004 nach altem Vorlageverfahren



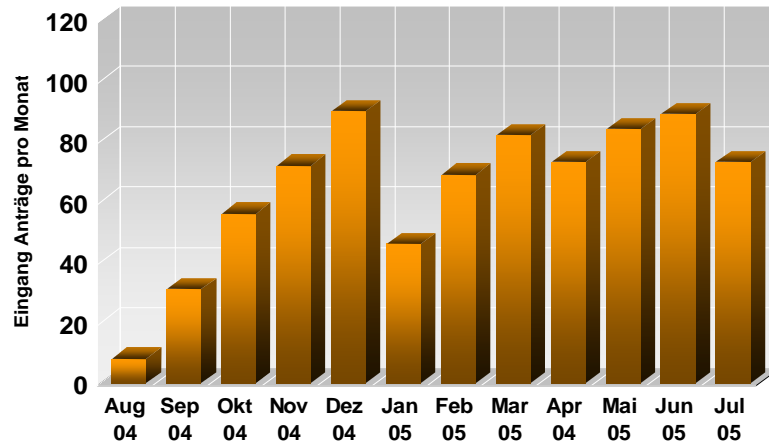
15

## Zeitliche Entwicklung der Antragszahlen nach altem Vorlageverfahren (§ 40 AMG) und neuem Genehmigungsverfahren (§ 42 AMG)



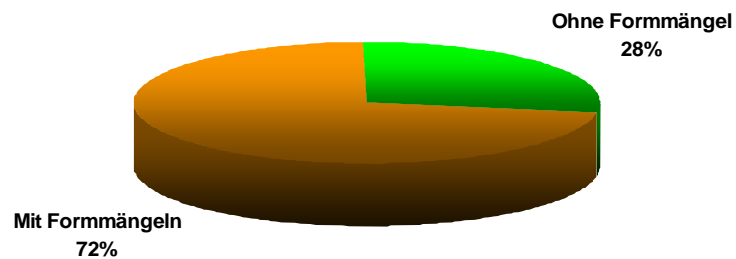
16

## September 2005: Der 1000ste Antrag



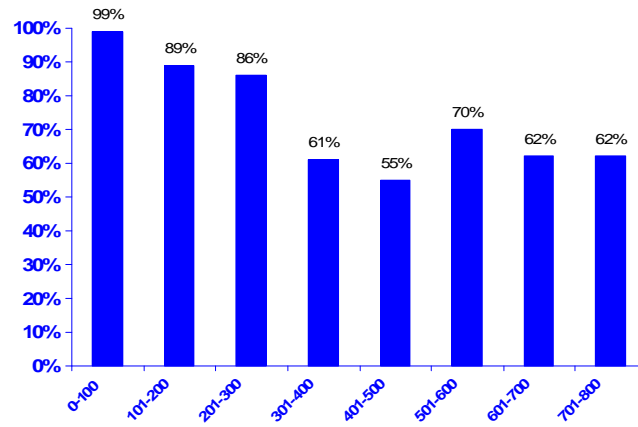
17

## Mängel-Statistik: Formale Mängel (n=799 Anträge)



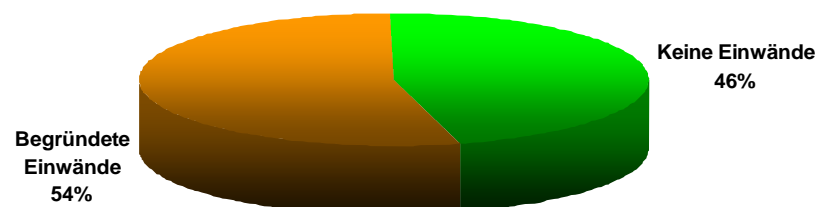
18

## Statistik Genehmigungsanträge mit formalen Mängeln



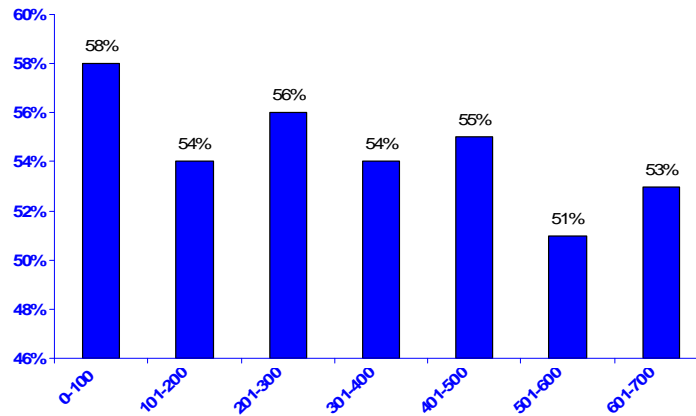
19

## Mängel-Statistik: Begründete Einwände (n=764 Anträge)



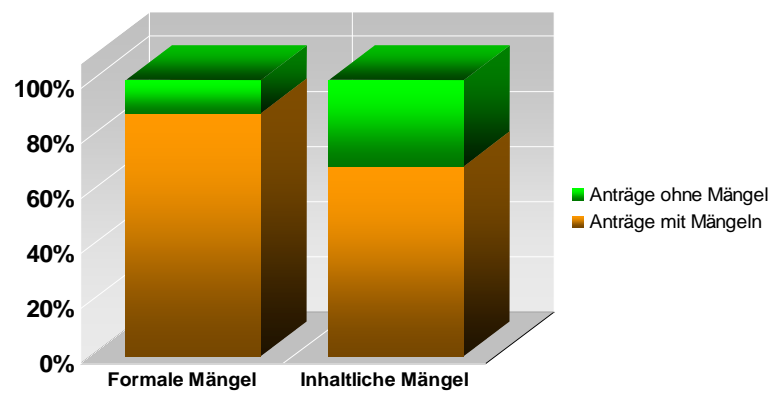
20

## Statistik Genehmigungsanträge mit Einwänden



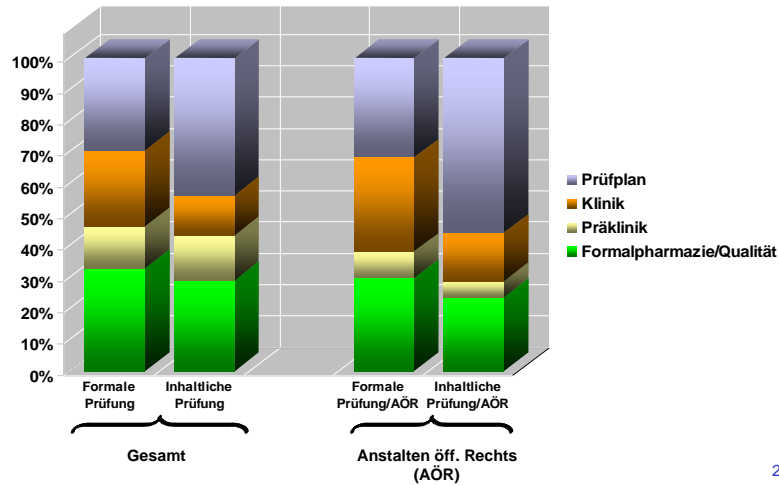
21

## Mängel bei Anstalten des Öffentlichen Rechts (Universitäten und Krankenhäuser)



22

## Verteilung der Mängel



23

## Top 5 der Mängel

### Formale Mängel

- ➔ Fehlende EudraCT-Nr. (Anschreiben, Prüfplan etc.)
- ➔ Prüfplan-Code des Sponsor fehlt
- ➔ unvollständige elektronische Einreichung (xml)
- ➔ fehlerhafte elektronische Einreichung (elektronische Fassung entspricht nicht der Papierfassung)
- ➔ fehlende Unterschrift(en)

### Inhaltliche Einwände

- ➔ Fehlende Nutzen-Risiko-Bewertung
- ➔ Gegenanzeigen der SmPC werden nicht in den Ausschlusskriterien berücksichtigt
- ➔ Unzureichende Dosisbegründung
- ➔ Ungenügendes Monitoring
- ➔ Arten der Kontrazeption werden nicht erklärt

24

## Vorzulegende Unterlagen gemäß § 7 Abs. 2 GCP-V

- ➔ Prüfplan
  - vom LKP und vom Sponsor unterzeichnet
  - mit EudraCT-Nummer
  
- ➔ Begründung für die gewählte Geschlechterverteilung
  
- ➔ Plan für die Weiterbehandlung und medizinische Betreuung nach dem Ende der klinischen Prüfung

25

## Einschluß von gebärfähigen Frauen ICH M3(M) und CPMP/ICH/286/95 mod.

- ➔ Studien zur embryofetalen Entwicklung negativ (Nager und Nichtnager)  
Reproduktionsorgane ohne pathologischen Befund
  - zuverlässiger Empfängnischutz (< 1% jährlich)
  
- ➔ Studien zur embryofetalen Entwicklung unvollständig  
Reproduktionsorgane mit unklaren oder pathologischen Befunden
  - doppelter Empfängnischutz

26

## Top 5 der Mängel nach Antragstellern

### Die wenigsten Mängel

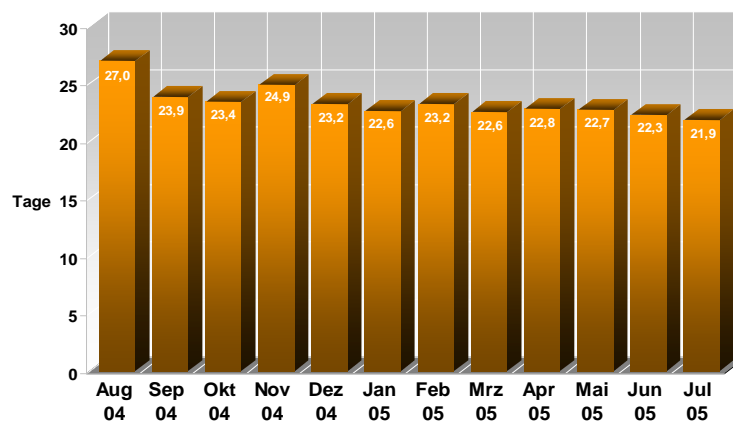
1. Deutsches forschendes Pharmaunternehmen
2. Deutsches forschendes Pharmaunternehmen
3. Internationales forschendes Pharmaunternehmen
4. Internationales forschendes Pharmaunternehmen
5. Deutsches forschendes Pharmaunternehmen

### Die meisten Mängel

1. Universitätsklinikum
2. Universitätsklinikum
3. Krankenhäuser (zusammengefasst)
4. Internationales forschendes Pharmaunternehmen
5. kleine Unternehmen

27

## Mittlere Bearbeitungsdauer nach Eingang eines gültigen Antrags (30-Tagefrist)



28

## 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 ...



29

## Nachträgliche Änderungen (§ 10 GCP-V) Zusammenspiel BOB - EK

- ⇒ EK verlangt Änderung an Patienteninformation/Einverständniserklärung
  - BOB benötigt keine Informationen
- ⇒ EK verlangt Änderung am Prüfplan
  - i.A. genehmigungspflichtige Änderung bei BOB nach deren Genehmigung notwendig
- ⇒ BOB verlangt Änderungen am Prüfplan
  - i.A. i.A. genehmigungspflichtige Änderung bei EK nach deren zustimmender Bewertung notwendig

30

## Versagensquote: < 5‰

- ➔ Bisher 5 Fälle von Versagungen
  - 1 x wegen formaler Unvollständigkeit
    - Antrag nach 3 Monaten weiterhin unvollständig
  - 1 x wegen klinischer Aspekte
    - Ein- / Ausschlusskriterien inadäquat
  - 2 x wegen präklinischer Aspekte
    - 1 x Tierversuch inadäquat
    - 1 x Tierversuch de facto nicht vorhanden
  - 1 x wegen qualitativer Aspekte
    - fehlende Virussicherheit, Rückstände

31

## SUSAR Reporting

- ➔ SUSAR: Suspected unexpected serious adverse reaction
  - ADR: Bezug zum IMP mindestens „possible“
  - Serious: Definition von serious (schwerwiegend) muss erfüllt sein
    - Lebensbedrohlich oder tödlich
    - Stationäre Behandlung erforderlich oder verlängert
    - Bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität
    - Geburtsfehler oder kongenitale Anomalie
- ➔ Verpflichtung zur Meldung aller dem Sponsor bekannt gewordenen SUSARs
  - Sponsor muss die zuständige EK und BOB, alle Prüfer, sowie alle Behörden der MS informieren in deren Hochheitsgebiet die Prüfung durchgeführt wird, innerhalb von 15(7+8) Tagen unterrichten.

32

## SUSAR Processing beim BfArM

- ➔ Keine Verpflichtung zur elektronischen Meldung von SUSARs für nicht-kommerzielle Sponsoren in D (anders als im Rest Europas)
  - Papierform (z.B. CIOMS-Formular) genügt in D
- ➔ Erfassung der SUSARs durch die Pharmakovigilanzabteilung (7) des BfArM
  - Elektronische E2B-konforme Übermittlung vom BfArM an die EudraVigilance-Datenbank (EV-CT) der EMA
  - Klinische Beurteilung durch Assessoren des Fachgebiets klinische Prüfung
    - Ggf. Einleitung weiterer Maßnahmen (Berichte, Maßnahmen nach § 42a AMG)
    - Üblicherweise erfolgt keine Rückmeldung an den Sponsor
    - Abweisung verblindeter Meldungen
    - Abweisung wenn SUSAR-Definition nicht erfüllt ist (SAE etc.)

33

## Inspektion § 3 Abs. 5 GCP-V

- ➔ Inspektion ist die von der zuständigen Behörde oder Bundesoberbehörde durchgeführte **Überprüfung von Räumlichkeiten, Ausrüstungen, Unterlagen, Aufzeichnungen, Qualitätssicherungssystemen und sonstigen nach Beurteilung der Behörde relevanten Ressourcen**, die sich in der Prüfstelle, den Einrichtungen des Sponsors oder des Auftragsforschungsinstituts, den Laboratorien, den Herstellungsstätten von Prüfpräparaten oder in sonstigen Einrichtungen befinden.
- ➔ Sie dient dem Ziel, **die Einhaltung der Regeln der Guten Klinischen Praxis (GCP)**, der Guten Herstellungspraxis (GMP) oder die Übereinstimmung mit den Angaben der Antragsunterlagen zu überprüfen.

34

## Mögliche Inhalte einer GCP-Inspektion

- ➔ Räumlichkeiten
  - Lagerung der Prüfmedikation
    - Temperatur
    - Zugänglichkeit
  - Lagerung der personenbezogenen Unterlagen
- ➔ Ausrüstungen
  - Ggf. Reanimationsmöglichkeiten
- ➔ Unterlagen und Aufzeichnungen
  - Zertifikate
  - Rohdaten
  - CRFs
  - SAE, SUSAR-Dokumentation (ggf. Abgleich mit Eingang bei BOB)
- ➔ Qualitätssicherungssystemen
  - Monitoring-Dokumentation
- ➔ Grundsätzlich: GCP-Konformität

35

## „Findings“ (Mängel) in Inspektionen

- ➔ **Minor**
  - Conditions, practices or processes that **would not be expected to adversely** affects the rights, safety or well being of the subjects and/or the quality and integrity of data
    - Konsequenzen: Verbesserungsmaßnahmen ergreifen
- ➔ **Major (schwerwiegend)**
  - Conditions, practices or processes that **might adversely** affects the rights, safety or well being of the subjects and/or the quality and integrity of data
    - Konsequenzen: Daten können abgewiesen werden/ev. Einleitung von Ordnungswidrigkeiten-/Strafverfahren
- ➔ **Critical (kritisch)**
  - Conditions, practices or processes that **adversely** affects the rights, safety or well being of the subjects and/or the quality and integrity of data
    - Konsequenzen: Daten werden abgewiesen, Einleitung von Ordnungswidrigkeiten-/Strafverfahren

36

## Maßnahmen zur Verbesserung der Planung- und Durchführungsqualität

### ⇒ Qualifikation der Mitarbeitern

- Sponsorinvestigator
  - AMG: 4, 40-42a, 67, GCP-V
  - Verschiedene GCP-Guidelines: E6
  - Vorerfahrung als Prüfer erforderlich (2 Jahre, wenn LKP)
  
- Prüfer
  - Dokumentationsschulung (CRF, Source documents)
  - SAE, SUSAR-Assessment
  
- Studienpersonal
  - Ausgebildete Study Nurses, CRAs, Med. Dokumentare etc.

37

## Maßnahmen zur Verbesserung der Planung- und Durchführungsqualität

- ⇒ Eignung des Prüfzentrums
  - Geeignete Räumlichkeiten
  - Proben- und Prüfpräparat-Lagerung
  - Notfall-Facilities
  
- ⇒ Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle
  - Zentren, EKs, Behörden
  
- ⇒ Adäquate Finanzierung sicherstellen
  
- ⇒ Nutzung vorhandener Infrastruktur
  - KKSe, Beratungseinrichtungen

38

## Welche Leistungen bietet das BfArM?

- ➔ Wissenschaftliche Beratung (500 €, 1.020-4.600 €)
  - Zulassungsbezogen
  - Klinische Prüfungen
  - Nicht in laufenden Verfahren
  
- ➔ Informationen via Internet
  - 3. Bekanntmachung zur Klinischen Prüfung
    - [http://www.bfarm.de/de/Arzneimittel/klin\\_pr/bekanntm/index.php?more=koment.php](http://www.bfarm.de/de/Arzneimittel/klin_pr/bekanntm/index.php?more=koment.php)
  - Verbesserung des Angebots in 2006
  
- ➔ Telefonische Beratung in laufenden Verfahren
  - Erläuterung von Mängelschreiben
  - Tel.: 0228-2074320

39

## Weiterführende Informationen

- ➔ AMG
  - <http://www.pei.de/gesetze/pdf.htm>
  
- ➔ Seiten der EMEA zum Antragsformular
  - <http://eudract.emea.eu.int/document.html>
  
- ➔ Arbeitskreis der Medizinischen Ethik-Kommissionen der Bundesrepublik Deutschland
  - <http://www.ak-med-ethik-komm.de/>

40

## Das Genehmigungsverfahren und Inspektionen nach neuem AMG: Erfahrungen des BfArMs



PD Dr. med. Thomas Sudhop

Abteilung „Wissenschaftlicher Service“

Bundesinstitut für Arzneimittel und  
Medizinprodukte (BfArM), Bonn