

Neue Anforderungen für klinische Prüfungen nach der 12. Novelle zum AMG

KKS und Ethik-Kommission - MLU Halle - 09. Februar 2005

Antrags- und Genehmigungsverfahren bei den zuständigen Bundesoberbehörden

Frieder Hackenberger

RL 2001/20/EG

(Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften L 121/34 vom 01.Mai 2001)

➤ **12. Gesetz zur Änderung des AMG**

vom 30.Juli 2004, in Kraft seit 06.Aug.2004 [BGBl 2004, Teil I, Nr. 42, S.2031ff.]

➤ **GCP-Verordnung – GCP-V**

Verordnung über die Anwendung der GCP bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen vom 09.Aug.2004 [BGBl Teil I Nr. 42, S. 2081 ff.]

➤ **1. VO zur Änderung der AMG-Kostenverordnung**

vom 21. Dez. 2004 Art.1 Nr. 4 Buchst. c) und d)

➤ **3. Revision der Betriebs-VO für pharmazeutische Unternehmer** [PharmBetrV]

➤ **3. Bekanntmachung zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln am Menschen,**

- **Antrag auf Genehmigung** einer klinischen Prüfung bei den zuständigen BOB nach § 40 Abs. 1 Satz 2 AMG sowie § 7 der RVO nach § 42 Abs.3 AMG (GCP-V),
- sowie **Anzeige nachträglicher Änderungen** während der Durchführung klinischer Prüfungen nach § 10
- sowie **Anzeige der Beendigung** einer klinischen Prüfung nach § 13 Abs. 7 und 8 dieser RVO

Antrags- und Genehmigungsverfahren bei der zuständigen Bundesoberbehörden

Wer sind die zuständigen BOB?

1. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte / BfArM

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn,

zuständig:

Für alle AM, für die das PEI nicht zuständig ist.

2. Paul-Ehrlich-Institut / PEI

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

nach § 77 Abs. 2 zuständig für:

Sera, Impfstoffe, Blutzubereitungen, Knochenmarkzubereitungen,
Allergene, Testsera, Testantigene, Gentransfer-AM, somatische
Zelltherapeutika, xenogene Zelltherapeutika, gentechnisch hergestellte
Blutbestandteile

Antrags- und Genehmigungsverfahren bei der zuständigen Bundesoberbehörden

Wer hat die Genehmigung zu beantragen?

§ 42 Abs. 2 AMG

Die nach § 40 Abs. 1 Satz 2 erforderliche Genehmigung durch die zuständige BOB ist vom **Sponsor** bei der zuständigen BOB zu beantragen.

§ 40 Abs. 1 Satz 2 AMG

Die klinische Prüfung eines AM bei Menschen darf vom **Sponsor** nur begonnen werden, wenn

- die **zuständige EK** diese nach Maßgabe des § 42 Abs. 1 zustimmend bewertet
- und die **zuständige BOB** diese nach § 42 Abs. 2 genehmigt hat.

§ 96 AMG Strafvorschriften

Nr. 10. und 11.

§ 97 AMG Bußgeldvorschriften

Nr. 9

Antrags- und Genehmigungsverfahren bei der zuständigen Bundesoberbehörden

Wer ist der Sponsor?

§ 4 AMG

Sonstige Begriffsbestimmungen

(24) ***Sponsor*** ist eine natürliche oder juristische Person, die die Verantwortung für die *Veranlassung, Organisation und Finanzierung* einer klinischen Prüfung beim Menschen übernimmt.

CPMP/ICH/135/95 NfG on Good Clinical Practice

1.54 Sponsor-Investigator

An individual who both initiates and conducts, alone or with others, a clinical trial, and under whose immediate direction the investigational product is administered to, dispensed to, or used by a subject.

The term does not include any person other than an individual (e.g., it does not include a corporation or an agency).

The obligations of a sponsor-investigator include both those of a sponsor and those of an investigator.

Antrags- und Genehmigungsverfahren bei der zuständigen Bundesoberbehörden

Wer ist der Sponsor?

CPMP/ICH/135/95 NfG on Good Clinical Practice

1.54 Sponsor-Investigator

An individual who both initiates and conducts, alone or with others, a clinical trial, and under whose immediate direction the investigational product is administered to, dispensed to, or used by a subject.

The term does not include any person other than an individual (e.g., it does not include a corporation or an agency).

The obligations of a *sponsor-investigator* include both those of a sponsor and those of an investigator.

Antrags- und Genehmigungsverfahren bei der zuständigen Bundesoberbehörden

Antragstellung

§ 7 GCP-V

(1) Der Sponsor reicht in schriftlicher Form bei der für das zu testende Prüfpräparat zuständigen BOB einen Antrag auf Genehmigung der klinischen Prüfung ... ein.

Die dem Antrag beizufügenden Unterlagen können in deutscher oder in englischer Sprache abgefasst sein, soweit im Folgenden nichts anderes bestimmt ist.

Antrag und Unterlagen sind zusätzlich auf einem elektronischen Datenträger einzureichen.

(2) Unterlagen die sowohl der zuständigen EK, als auch der zuständigen BOB einzureichen sind.

(4) Unterlagen, die nur der zuständigen BOB einzureichen sind.

Antrags- und Genehmigungsverfahren bei der zuständigen Bundesoberbehörden

Antragstellung

§ 7 GCP-V

(5) Vereinfachte Anforderungen für Prüfpräparate, die in einem Mitgliedstaat der EU zugelassen sind und in der klinischen Prüfung gemäß der SmPC oder abweichend von dieser angewendet werden sollen:

➤ ***Abweichungen ausschließlich vom zugelassenen Anwendungsgebiet:***

In der Regel keine zusätzlichen Daten zur pharmazeutischen Qualität, zu Ergebnissen der pharmakologisch-toxikologischen Prüfung und zu klinischen Ergebnissen erforderlich.

➤ ***Bei anderen Abweichungen:***

In Abhängigkeit von der Art der Abweichung sind zusätzliche Daten zur pharmazeutischen Qualität, zu Ergebnissen der pharmakologisch-toxikologischen Prüfung und zu klinischen Ergebnissen erforderlich.

Antrags- und Genehmigungsverfahren bei der zuständigen Bundesoberbehörden

Antragstellung

§ 7 GCP-V

(6) *Möglichkeit der Bezugnahme* auf vom Sponsor zu einer von der zuständigen BOB bereits genehmigten klinischen Prüfung eingereichte Unterlagen.

Liegen dem Sponsor inzwischen weitere Ergebnisse zur Qualität und Herstellung, zu pharmakologisch-toxikologischen Prüfungen oder klinischen Prüfungen vor, die nicht Bestandteil der in Bezug genommenen Unterlagen zum Prüfpräparat sind, so sind diese vorzulegen.

(7) *Prüfpräparat ist ein Placebo*

Das Dossier beschränkt sich ausschließlich auf Unterlagen zur pharmazeutischen Qualität und zur Herstellung.

Antrags- und Genehmigungsverfahren bei der zuständigen Bundesoberbehörden

Genehmigungsverfahren

§ 42 Abs. 2 AMG

1. Prüfung auf formale Vollständigkeit
ggf. Mitteilung von Mängeln an den Sponsor
Behebung der Mängel durch den Sponsor

2. Beurteilung des Dossiers

Genehmigung

ggf. Einspruch

**Stellungnahme des Sponsors, Vorlage ergänzender
Unterlagen**

abschließende Beurteilung der Unterlagen

Genehmigung

ggf. Einspruch

Antrags- und Genehmigungsverfahren bei der zuständigen Bundesoberbehörden

Genehmigungsverfahren

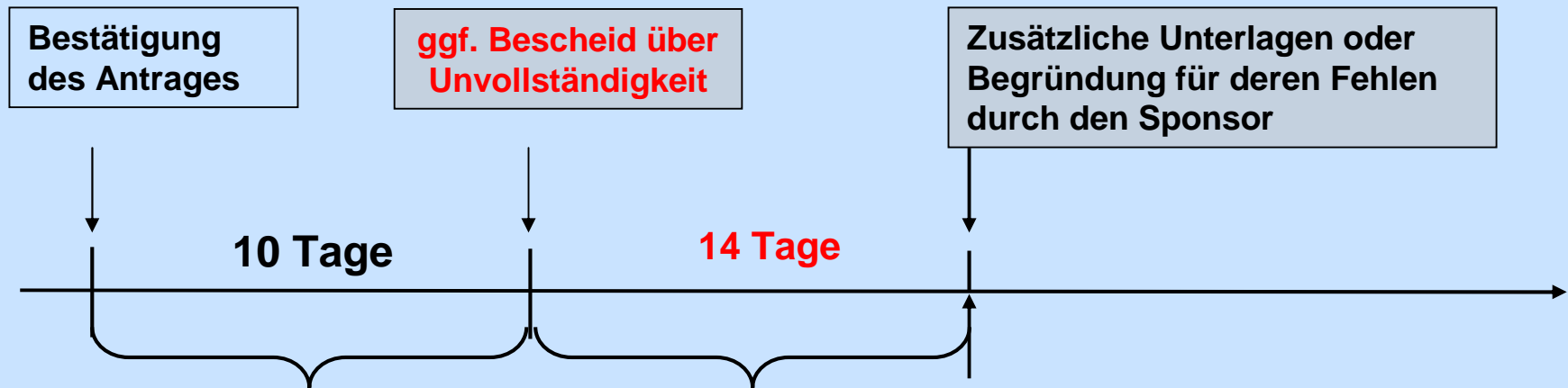
§ 42 Abs. 2 AMG

Versagungsgründe

Die Genehmigung darf nur versagt werden, wenn

- 1. die vorgelegten Unterlagen nach Ablauf einer dem Sponsor gesetzten angemessenen Frist zur Ergänzung unvollständig sind,*
- 2. die vorgelegten Unterlagen, insbesondere die Angaben zum AM und der Prüfplan einschließlich der Prüferinformation nicht den Erkenntnissen entsprechen, insbesondere die klinische Prüfung ungeeignet ist, den Nachweis der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit eines AM einschließlich einer unterschiedlichen Wirkungsweise bei Frauen und Männern zu erbringen, oder*
- 3. Die in § 40 Abs. 1 Satz 3 Nr. 1, 2 und 6, bei xenogenen Zelltherapeutika auch die in Nummer 8 geregelten Anforderungen insbesondere im Hinblick auf eine Versicherung von Drittrisiken nicht erfüllt sind.*

1. Prüfung auf formale Vollständigkeit



Prüfung auf formale Vollständigkeit

➤ Gültiger Antrag

- Beginn der Frist von 30 oder 60 Tagen

➤ Antwort des Sponsors:

- *Antrag wird als zurückgezogen betrachtet*

2. Beurteilung des Dossiers

Gültiger Antrag

*Nachbesserung
des Antrags*

*Bekanntgabe der
Entscheidung:*

- **Genehmigung**
- **Versagen endgültig**

90 Tage

15 Tage

Beurteilung:

- implizite Genehmigung
 - 30 Tage
 - 14 Tage follow-up Protokolle in Phase I
- explizite Genehmigung
 - 60 Tage: Teil A Annex von 2309/93/EEC, GMO
 - 90 Tage: Gentherapie, somatische Zelltherapie
 - ohne zeitliche Begrenzung: Xenotherapie

Bekanntgabe der Entscheidung:

- **Genehmigung (implizit oder explizit)**
- **Versagen der Genehmigung bei mit Gründen versehenen Einwänden**
 - ➔ keine Antwort auf begründete Einwände: Antrag wird verworfen

Anforderungen an den Genehmigungsantrag

Qualifizierte Entscheidungen
und die Einhaltung der kurzen Fristen
sind im Massenbetrieb nur möglich, wenn die Anträge

- **formal übersichtlich und hinsichtlich ihrer Struktur weitgehend harmonisiert sind,**
- **die erforderlichen Informationen, d.h. die entscheidenden Daten zu den Ergebnissen enthalten,**
- **und diese Daten tabellarisch und soweit sinnvoll grafisch dargestellt sind.**

Anforderungen an den Genehmigungsantrag

Detaillierte Informationen zum Genehmigungsantrag:

- **„Detailed Guidance for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities in the European Union, notification of substantial amendments and declaration of the end of a clinical trial”**

[\[http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/dir200120ec.htm\]](http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/dir200120ec.htm)

- **Umsetzung in den § 4, 5 und insbesondere 7 der GCP-V**

- **3. Bekanntmachung des BfArM/PEI zu klin. Prüfungen**

[\[http://www.bfarm.de\]](http://www.bfarm.de)

Antrags- und Genehmigungsverfahren bei der zuständigen Bundesoberbehörden

3. Bekanntmachung des BfArM / PEI

I. Einleitung

Die Bestimmungen des AMG zur klinischen Prüfung von Humanarzneimitteln gelten für alle Prüfpräparate und schließen folgende Arzneimittelgruppen ein:

- **Arzneimittel mit chemisch definierten Wirkstoffen,**
- **biotechnologisch hergestellte Arzneimittel,**
- **Arzneimittel zur Zelltherapie,**
- **Arzneimittel zur Gentherapie,**
- **Immunologische Arzneimittel, wie Impfstoffe, Allergene, Immunsera,**
- **Blutprodukte,**
- **Phytopharmaka,**
- **Radiopharmaka,**
- **Homöopathische und anthroposophische Arzneimittel.**

Antrags- und Genehmigungsverfahren bei der zuständigen Bundesoberbehörden

3. Bekanntmachung des BfArM / PEI

I. Einleitung (Fortsetzung)

Der Umfang der für die Genehmigung einer klinischen Prüfung vorzulegenden Unterlagen ist abhängig

- von der Art der Prüfpräparate,
- von deren Entwicklungsstand,
- sowie deren Anwendungsbedingungen in der jeweils beantragten klinischen Prüfung.

Generell basieren die Anforderungen auf den Vorgaben der *Note for guidance on general considerations for clinical trials (CPMP/ICH291/95)* **und den** relevanten Leitlinien zu speziellen Fragestellungen [<http://pharmacos.eudra.org>]

Abweichungen von diesen Empfehlungen können im konkreten Fall aus medizinischen, methodischen oder ethischen Gründen erforderlich werden; diese sind jedoch entsprechend zu erläutern.

Antrags- und Genehmigungsverfahren bei der zuständigen Bundesoberbehörden

3. Bekanntmachung des BfArM / PEI

I. Einleitung (Fortsetzung)

Eine Bewertung gemäß § 42 Abs. 2 AMG, insbesondere der Sicherheit der Studienteilnehmer unter Berücksichtigung

- **der vorgesehenen Studienpopulation,**
- **der Ein- und Ausschlusskriterien,**
- **der zu erwartenden bzw. auszuschließenden Begleitmedikation**
- **sowie vorgesehener Überwachungsmaßnahmen**

ist auf Basis dieser Unterlagen vorzunehmen.

3. Bekanntmachung des BfArM / PEI

II. Verzeichnis der vom Sponsor mit dem Genehmigungsantrag einzureichenden Dokumentation

3. Bekanntmachung des BfArM / PEI

II. Verzeichnis der vom Sponsor mit dem Genehmigungsantrag einzureichenden Dokumentation

III. Anforderungen an die chemisch-pharmazeutische und biologische Dokumentation für Prüfpräparate der Phasen I - III

IV. Anforderungen an die präklinische Dokumentation für Prüfpräparate

V. Anforderungen an die klinische Dokumentation

VI. Zusammenfassende Nutzen-Risiko-Bewertung

VII. Nachträgliche Änderungen

VIII. Anzeige der Beendigung einer klinischen Prüfung sowie Bericht

3. Bekanntmachung des BfArM / PEI

II. Verzeichnis der vom Sponsor mit dem Genehmigungsantrag einzureichenden Dokumentation

Mit dem Genehmigungsantrag sind der zuständigen BOB folgende Angaben und Unterlagen in elektronischer und schriftlicher Form vorzulegen:

1. Ein vom Sponsor] oder seinem Vertreter oder dessen Bevollmächtigten unterzeichnetes *Begleitschreiben in deutscher Sprache* mit entsprechender *Vollmacht in deutscher Sprache* mit Angabe [§ 4 Abs. 24 AMG]

- a) des **Namens** oder der **Firma und der Anschrift des Sponsors** und, sofern vorhanden, seines in der Europäischen Union oder in einem anderen Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum niedergelassenen **Vertreters**,
- b) der *EudraCT-Nummer* der klinischen Prüfung,
- c) des *Prüfplancodes* des Sponsors,
- d) des *Titels* der klinischen Prüfung,

3. Bekanntmachung des BfArM / PEI

II. Verzeichnis der vom Sponsor mit dem Genehmigungsantrag einzureichenden Dokumentation

Mit dem Genehmigungsantrag sind der zuständigen BOB folgende Angaben und Unterlagen in elektronischer und schriftlicher Form vorzulegen:

1. *Begleitschreiben* ... mit Angabe (Fortsetzung)

e) von ***Hinweisen auf Besonderheiten der klinischen Prüfung*** mit Verweisen auf die Fundstellen der diesbezüglichen Information in den vorgelegten Unterlagen (z.B. erstmalige Anwendung des Wirkstoffs am Menschen, Anwendung erfolgt bei einer speziellen Population von Probanden oder Patienten etc.),

f) einer ***Bestätigung, dass die in Papierform eingereichten Unterlagen identisch mit denen in elektronischer Form*** eingereichten sind;

3. Bekanntmachung des BfArM / PEI

II. Verzeichnis der vom Sponsor mit dem Genehmigungsantrag einzureichenden Dokumentation

Mit dem Genehmigungsantrag sind der zuständigen BOB folgende Angaben und Unterlagen in elektronischer und schriftlicher Form vorzulegen: (Fortsetzung)

2. das ausgefüllte **Antragsformular in schriftlicher und elektronischer Form** (siehe Formblätter - Anhang 1 / Annex 1 der Leitlinie ENTR/CT 1);
3. die **Kopie der Bestätigung für die von der Europäischen Datenbank vergebenen EudraCT-Nummer;**
4. der vom **Sponsor** oder seinem **Vertreter** und im Fall von monozentrischen Prüfungen vom Hauptprüfer bzw. Prüfer oder im Fall von multizentrischen Prüfungen vom Leiter der klinischen Prüfung **unterzeichnete Prüfplan unter Angabe der EudraCT-Nummer, des vollständigen Titels und, falls vorhanden, des Kurztitels der klinischen Prüfung, des Prüfplancodes des Sponsors, der Version und des Datums der Autorisierung auf dem Titelblatt**

[siehe Prüfplan nach Note for guidance on good clinical practice, No. 6: Clinical trial protocol and protocol amendments (CPMP/ICH/135/95)];

3. Bekanntmachung des BfArM / PEI

II. Verzeichnis der vom Sponsor mit dem Genehmigungsantrag einzureichenden Dokumentation

Mit dem Genehmigungsantrag sind der zuständigen BOB folgende Angaben und Unterlagen in elektronischer und schriftlicher Form vorzulegen: (Fortsetzung)

5. sofern im Prüfplan nicht ausgeführt, als Anlage dazu einen **Plan zur Weiterbehandlung und medizinischen Betreuung der betroffenen Personen nach dem Ende der klinischen Prüfung** [nach § 7 Abs. 2 Nr. 13 GCP-V];
6. sofern im Prüfplan nicht ausgeführt, als Anlage dazu entsprechend der Zielstellung eine **Begründung für die Geschlechterverteilung in der Gruppe der betroffenen Personen**;
7. **Bestätigung nach § 7 Abs. 2 Nr. 15 der GCP-V**, dass betroffene Personen über die Weitergabe ihrer pseudonymisierten Daten im Rahmen der Dokumentations- und Mitteilungspflichten nach §12 und §13 GCP-V an die dort genannten Empfänger aufgeklärt werden, mit einer Erklärung darüber, dass betroffene Personen, die der Weitergabe nicht zustimmen, nicht in die klinische Prüfung eingeschlossen werden;

3. Bekanntmachung des BfArM / PEI

II. Verzeichnis der vom Sponsor mit dem Genehmigungsantrag einzureichenden Dokumentation

Mit dem Genehmigungsantrag sind der zuständigen BOB folgende Angaben und Unterlagen in elektronischer und schriftlicher Form vorzulegen: (Fortsetzung)

- 8. Namen und Anschriften der Einrichtungen**, die als Prüfstelle oder Prüflabor in die klinische Prüfung eingebunden sind, sowie der **Hauptprüfer bzw. der Prüfer bei monozentrischen Prüfungen bzw. des Leiters der klinischen Prüfung in Deutschland bei multizentrischen Prüfungen**
[Die Anzeigepflicht nach § 67 Abs. 1 Sätze 1 und 5 AMG bleibt hiervon unberührt]
9. die **Prüferinformation (Investigator's Brochure)** mit Angabe der **Version** und des **Datums der Autorisierung auf dem Titelblatt**
[Prüferinformation nach CPMP/ICH/135/95, Nr. 7: Investigator's Brochure (IB)];
10. Angabe der **Berufe von Prüfern, die nicht Arzt sind**, der **wissenschaftlichen Anforderungen des jeweiligen Berufs und der seine Ausübung voraussetzenden Erfahrungen in der Patientenbetreuung sowie Darlegung, dass der jeweilige Beruf für die Durchführung von Forschungen am Menschen qualifiziert, und Darlegung der besonderen Gegebenheiten der klinischen Prüfung, die die Prüfertätigkeit eines Angehörigen des jeweiligen Berufs rechtfertigen** [§ 7 Abs. 2 Nr. 6 GCP-V];

3. Bekanntmachung des BfArM / PEI

II. Verzeichnis der vom Sponsor mit dem Genehmigungsantrag einzureichenden Dokumentation

Mit dem Genehmigungsantrag sind der zuständigen BOB folgende Angaben und Unterlagen in elektronischer und schriftlicher Form vorzulegen: (Fortsetzung)

11. das **Dossier zum Prüfpräparat** mit folgendem Inhalt (*‘Investigational Medicinal Product Dossier’, IMPD*) :
 - a) *Unterlagen über Qualität und Herstellung,*
 - c) *Entwurf der vorgesehenen Kennzeichnung des/der Prüfpräparates/e* entsprechend § 5 GCP-V,
 - d) die *Herstellungserlaubnis des Herstellers, der das Prüfpräparat freigegeben hat,*
 - e) *soweit zutreffend, die Einfuhrerlaubnis in die EU:*
 - *bei Importeuren mit Sitz im Geltungsbereich des AMG gemäß § 72 AMG,*
 - *bei Importeuren mit Sitz in einem anderen Mitgliedstaat der EU gemäß Artikel 13 Abs. 1 der Richtlinie 2001/20/EG,*
 - *zusätzlich zur Einfuhrerlaubnis ist ein von der sachkundigen Person unterzeichnetes Zertifikat auf GMP-konforme Herstellung (GMP-Compliance) durch den Importeur einzureichen,*

3. Bekanntmachung des BfArM / PEI

II. Verzeichnis der vom Sponsor mit dem Genehmigungsantrag einzureichenden Dokumentation

Mit dem Genehmigungsantrag sind der zuständigen BOB folgende Angaben und Unterlagen in elektronischer und schriftlicher Form vorzulegen: (Fortsetzung)

- 11. das *Dossier zum Prüfpräparat* mit folgendem Inhalt (‘Investigational Medicinal Product Dossier’, IMPD) :**
 - b) *Unterlagen über die pharmakologisch-toxikologischen Prüfungen,***
 - f) *Unterlagen über zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführte klinische Prüfungen sowie weitere bekannt gewordene klinische Erkenntnisse,***
 - g) *zusammenfassende Nutzen-Risiko-Bewertung.***

3. Bekanntmachung des BfArM / PEI

II. Verzeichnis der vom Sponsor mit dem Genehmigungsantrag einzureichenden Dokumentation

Mit dem Genehmigungsantrag sind der zuständigen BOB folgende Angaben und Unterlagen in elektronischer und schriftlicher Form vorzulegen: (Fortsetzung)

11. das *Dossier zum Prüfpräparat* mit folgendem Inhalt (*Investigational Medicinal Product Dossier*, IMPD):

- Sind die nach **§ 7 Abs. 4 Nr. 1 Buchstaben b), f) und g)** der **GCP-V** erforderlichen Angaben bereits in der **Prüferinformation** (Investigator's Brochure) dokumentiert, kann im IMPD auf die entsprechenden Abschnitte dieses Dokumentes referenziert werden.
- Erforderliche **Ergänzungen**, die sich aus dem **aktuellen Erkenntnisstand** ergeben, sind in einem **Addendum zum IMPD** aufzuführen.
- Mit Vorlage einer **geänderten Version des IMPD** ist eine **Aufstellung der vorgenommenen Änderungen** beizufügen.
- Ist das **Prüfpräparat ein Placebo**, so beschränkt sich der Inhalt des IMPD auf die Unterlagen über Qualität und Herstellung nach § 7 Abs. 4 Nr. 1 Buchstaben a) und c) GCP-V.

3. Bekanntmachung des BfArM / PEI

II. Verzeichnis der vom Sponsor mit dem Genehmigungsantrag einzureichenden Dokumentation

Mit dem Genehmigungsantrag sind der zuständigen BOB folgende Angaben und Unterlagen in elektronischer und schriftlicher Form vorzulegen: (Fortsetzung)

11. das *Dossier zum Prüfpräparat* mit folgendem Inhalt (*Investigational Medicinal Product Dossier*, IMPD):

- Für in einem *Mitgliedstaat der Europäischen Gemeinschaft* bereits ***zugelassene Prüfpräparate*** kann nach Maßgabe der in § 7 Abs. 5 GCP-V aufgeführten Bedingungen ***anstelle des Dossiers die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC)*** vorgelegt werden (Anlage II / 1).
In diesem Fall entfällt auch die Einreichung der Prüferinformation nach Nr. 9;

3. Bekanntmachung des BfArM / PEI

II. Verzeichnis der vom Sponsor mit dem Genehmigungsantrag einzureichenden Dokumentation

Mit dem Genehmigungsantrag sind der zuständigen BOB folgende Angaben und Unterlagen in elektronischer und schriftlicher Form vorzulegen: (Fortsetzung)

11. das *Dossier zum Prüfpräparat* mit folgendem Inhalt (‘Investigational Medicinal Product Dossier’, IMPD):

- ***Prüfpräparate, die allgemein bekannte Wirkstoffe enthalten und in Zusammenhang mit einer klinischen Prüfung zum Erzeugen bestimmter Reaktionen (§ 3 Abs. 3 GCP-V) und unter den in Annex 13 Revision 1 Note genannten Bedingungen eingesetzt werden, benötigen kein IMPD, sofern die darin enthaltenen Stoffe nicht biologischen Ursprungs sind.***

[Annex 13 Revision 1, Juli 2003 (F2/BL D2003): Seite 1, Note]

In diesem Fall ist nur die Bescheinigung der Freigabe durch eine sachkundige Person^[2] einzureichen.

[Art. 13 Abs. 2 der Richtlinie 2001/20/EG]

3. Bekanntmachung des BfArM / PEI

II. Verzeichnis der vom Sponsor mit dem Genehmigungsantrag einzureichenden Dokumentation

Mit dem Genehmigungsantrag sind der zuständigen BOB folgende Angaben und Unterlagen in elektronischer und schriftlicher Form vorzulegen: (Fortsetzung)

12. der **Nachweis einer Versicherung** nach § 40 Abs. 1 Satz 3 Nr. 8 und Abs. 3 AMG, wenn es sich bei dem Prüfpräparat um ein **xenogenes Zelltherapeutikum** handelt;
13. die Unterlagen nach § 7 Abs. 4 Nr. 3 der GCP-V bei **Prüfpräparaten, die gentechnisch veränderte Organismen** enthalten;
14. die Bezeichnung und die Anschrift der nach § 42 Abs. 1 Sätze 1 und 2 AMG **zuständigen Ethik-Kommission**;

3. Bekanntmachung des BfArM / PEI

II. Verzeichnis der vom Sponsor mit dem Genehmigungsantrag einzureichenden Dokumentation

Mit dem Genehmigungsantrag sind der zuständigen BOB folgende Angaben und Unterlagen in elektronischer und schriftlicher Form vorzulegen: (Fortsetzung)

15. soweit zutreffend, mit Gründen versehene Angaben

- **ablehnender Bewertungen der zuständigen Ethik-Kommissionen anderer Mitgliedstaaten** der EU oder anderer Vertragsstaaten des Abkommens über den EWR
- sowie **Versagungen beantragter Genehmigungen durch die zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten** der EU oder anderer Vertragsstaaten des Abkommens über den EWR,

sofern diese

- **die Prüferinformation,**
- **das IMPD**
- **oder den Prüfplan betreffen;**

sollten zustimmende Bewertungen einer Ethik-Kommission oder eine Genehmigung durch die zuständige Behörde mit **Auflagen** versehen worden sein, sind diese anzugeben;

3. Bekanntmachung des BfArM / PEI

II. Verzeichnis der vom Sponsor mit dem Genehmigungsantrag einzureichenden Dokumentation

Mit dem Genehmigungsantrag sind der zuständigen BOB folgende Angaben und Unterlagen in elektronischer und schriftlicher Form vorzulegen: (Fortsetzung)

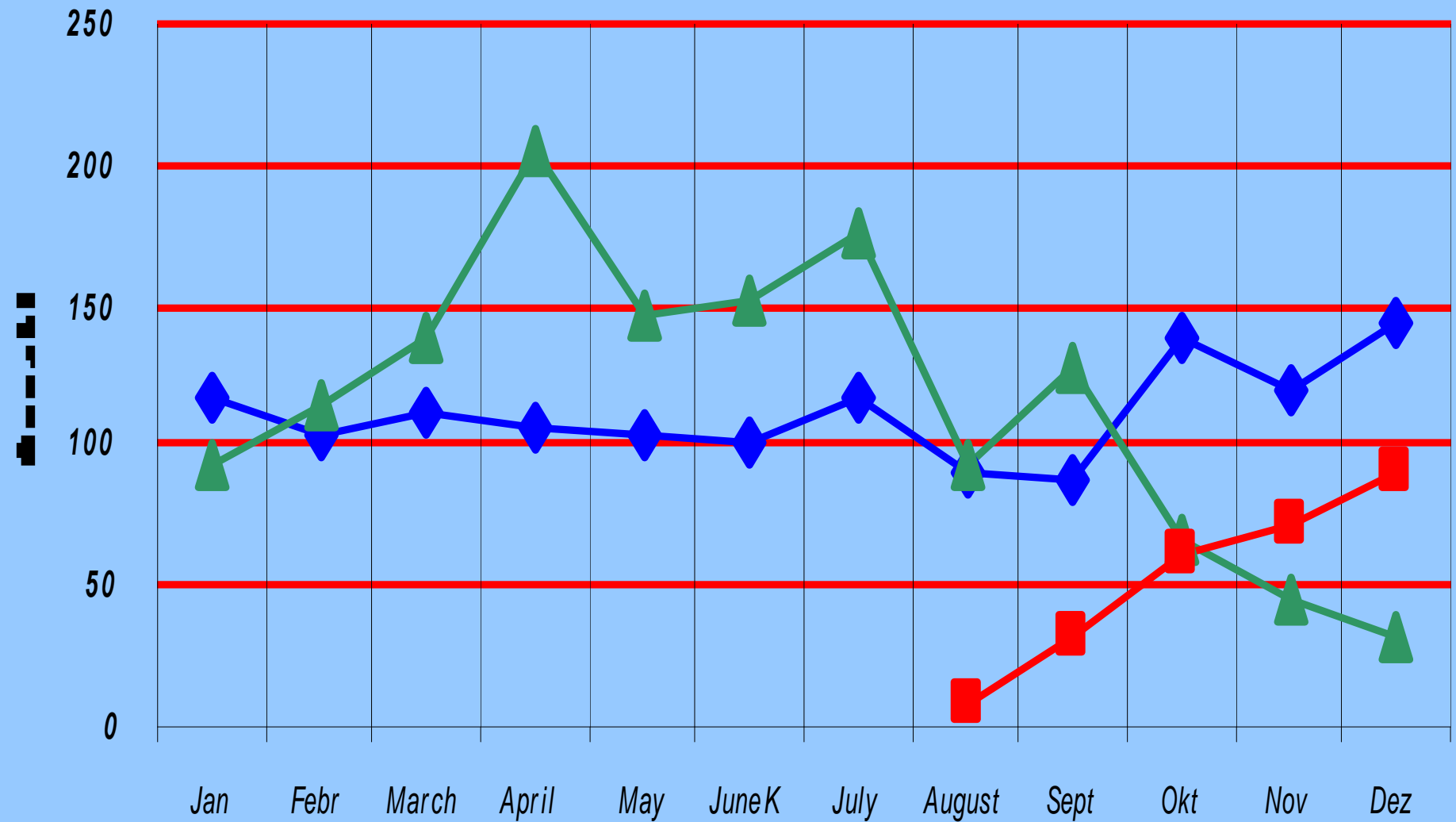
16. soweit zutreffend, **Erklärung zur persönlichen Gebührenfreiheit nach § 8 Abs. 1 Nr. 2 VwKostG** zur Finanzierung der mit dem Genehmigungsantrag eingereichten klinischen Prüfung aus öffentlichen Mitteln (s. Anlage II / 2).

3. Bekanntmachung des BfArM / PEI

- *Alle Unterlagen sind in schriftlicher Form in 4-facher Ausfertigung einzureichen.*
- *Das unter Nr. 1 benannten Begleitschreiben ist in deutscher Sprache einzureichen, die Unterlagen unter den Nr. 3 bis 16 können in deutscher oder englischer Sprache eingereicht werden.*
- *Da die zuständige Bundesoberbehörde verpflichtet ist, die in das Antragsformular einzutragenden Daten unverzüglich in die europäische Datenbank EudraCT zu übertragen, bitten wir,*
 - *zur Antragstellung die auf der Internet-Seite der EMEA verfügbare elektronische Fassung des Antragformulars in englischer Sprache zu verwenden,*
 - *alle Angaben in Englisch auszufüllen*
 - *und vier Ausdrücke des vollständig ausgefüllten Formulars*
 - *sowie auf einer CD-ROM die elektronische Fassung als XML- und PDF-Datei einzureichen [<http://eudract.emea.eu.int>].*
- *Dabei ist darauf zu achten, dass die Angaben in beiden Dateien identisch sind.*
- *Die unter Nr. 1 sowie unter den Nr. 3 bis 16 benannten Unterlagen bitten wir auf der gleichen CD-ROM als PDF-Dateien, in der durch die Nummerierung vorgegebenen Reihenfolge abgespeichert, einzureichen.*

**Antrags- und Genehmigungsverfahren
bei der zuständigen Bundesoberbehörden**

***Bisherige Erfahrungen des BfArM mit dem
Genehmigungsverfahren***



2003: **1082**

2004: **1391**

2004: **262**



Experiences after the implementation in Germany

Step1: Review on technical completeness	N	%
Number of requests till 30ht Nov. 2004	134	
reviewed requests	118	100%
valid	12	10%
incomplete	106	90%
Step 2: Assessment of the dossier		
assessed	62	100%
accepted	20	32%
reasons for non-acceptance	42	68%
Step 3: approval after reassessment	2	/

Experiences after the implementation in Germany

Step 1: Most common reasons for incompleteness

Covering letter

Forms

Formal deficiencies in pharmaceutical part

Sample of label missing

Sample of label not acc. with § 5 GCP-V

GMP authorisation or confirmation about GMP compliance acc.

§ 7 (4) Nr. 1 missing

Import authorisation acc. to 7 (4) Nr. e) missing

Praeclinical part incomplete

Clinical part incomplete

.

Experiences after the implementation in Germany

Step 1: Most common reasons for incompleteness

Praeclinical part incomplete

Insufficient information about the quality of used substances in chronic toxicity tests

Incomplete toxicological investigation

Only summarising conclusions without minimal methodological information, without findings

.

Experiences after the implementation in Germany

Step 1: Most common reasons for incompleteness

Clinical part incomplete

Study protocol

Signatures of Sponsor and coordinating investigator missing

EudraCT-Number missing

Code of study protocol missing

Dosage instructions missing

Inclusion-, exclusion criteria missing

Insufficient information concerning statistical consideration

Information about further medical treatment after termination of study missing [see § 7 (2) Nr. 13 GCP-V]

Justification for ratio between male/female sex missing [see § 7 (2) Nr. 12 GCP-V]

Confirmation missing that subjects were informed that personal data are anonymously reported [see § 7 (2) Nr. 15 GCP-V]

f.hackenberger@web.de

Experiences after the implementation in Germany

Step 2: Assessment of the dossier

Formal deficiencies in pharmaceutical part

Labelling, Manufacturing license, Import license, GMP Certificate at import

Quality

Praeclinical part

Clinical part

Trial protocol

.

**Antrags- und Genehmigungsverfahren
bei der zuständigen Bundesoberbehörden**

Vielen Dank für Ihre Geduld !