

**Universitätsklinikum Regensburg**

**Zentrum für Klinische Studien**

Wissenschaftliche Fortbildung am 12. Mai 2005

**‘Investigator Initiated Trials’**

**‘Good Clinical Practice’**

**Sind wissenschaftliche Studien heute noch möglich ?**

**Frieder Hackenberger**

*[f.hackenberger@web.de](mailto:f.hackenberger@web.de)*

# ***'Investigator Initiated Trials' - 'Good Clinical Practice'***

## ***I. Vorgeschichte***

## ***II. RL 2001/20/EG:***

- ***Ziele***
- ***Was ist GCP ?***
- ***Was ist die Zielstellung der NfG on GCP***
- ***Geltungsbereich der RL 2001/20/EC***
- ***Was ist der Unterschied zwischen den bisherigen NfG on GCP und der RL 2001/20/EG ?***
- ***Welche Grundsätze von GCP werden durch die RL 2001/20/EG verbindlich ?***

# ***‘Investigator Initiated Trials’ - ‘Good Clinical Practice’***

## ***III. Implementierung in Deutschland***

- ***AMG,***
- ***GCP-V,***
- ***3. Bekanntmachung des BfArM/PEI***

## ***IV. Genehmigungsverfahren***

- ***vor Beginn klinischer Prüfungen***
- ***zu genehmigungspflichtigen Änderungen***

## ***V. 3. Bekanntmachung des BfArM / PEI***

- ***Genehmigungsantrag vor Beginn klinischer Prüfungen:***
- ***Verzeichnis der vom Sponsor mit dem Genehmigungsantrag einzureichenden Dokumente***
- ***Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD)***
- ***Anzeige, nachträglicher Änderungen während der Durchführung***
- ***Anzeige der Beendigung einer klinischen Prüfung, Bericht***

# I. Vorgeschichte

## 1. Neue Bundesländer

- **AMG der DDR vom 5. Mai 1964,**
  - 1. Durchführungsbestimmung:**
    - **‘Pharmakologisch-klinische Vorprüfung’** als Teil der pharmakologischen Prüfung:  
Anzeigepflicht, keine Genehmigungspflicht
    - **‘Klinische Erprobung’**  
Genehmigungspflicht durch das MfGe nach Beratung im ZGA
- **12. Durchführungsbestimmung vom 17. Mai 1976:**
  - Genehmigungspflicht der **Phasen I bis III** klinischer Prüfungen
- **Bildung erster Ethik-Kommissionen jedoch erst ab 1988**

# I. Vorgeschichte

## 2. Bundesrepublik Deutschland

- **Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelrechts  
24. August 1976:**
  - §§ 40 bis 42 vor Beginn **Hinterlegung** von **Unterlagen über die pharmakologisch-toxikologische Prüfung** bei der zuständigen Bundesoberbehörde (BOB)
  - **1987 Bekanntmachung des BfArM zur ordnungsgemäßen Durchführung klinischer Prüfungen von Arzneimitteln am Menschen**
- **5. Änderungsgesetz zum AMG, 1994, in Kraft ab 17. 08. 95:**
  - § 40 Abs. 1 Nr. 6: vor Beginn **Vorlage** von Unterlagen über die Ergebnisse der pharmakologisch-toxikologische Prüfung sowie eines zustimmenden Votums der für den LKP zuständigen EK
  - **2. Bekanntmachung des BfArM und PEI zur klin. Prüfung von AM, Dez. 1997**

# I. Vorgeschichte

## 3. EU

- **CPMP/EC/1990**  
**NfG: „Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community“,**  
**in Kraft seit 1991**
- **CPMP/ICH/136/95**  
**„NfG on good clinical practice“,**  
**in Kraft seit 1997**

# I. Vorgeschichte

## 3. **EU** (Fortsetzung)

### ➤ **Richtlinie 2001/20/EG**

**des Europäischen Parlaments und des Rates**  
**zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der**  
**Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei**  
**der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln**  
**vom 04. April 2001,**

- **umzusetzen in nationales Recht bis zum 1. Mai 2003**
- **anzuwenden spätestens bis zum 1. Mai 2004**

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

# I. Vorgeschichte

## 3. **EU** (Fortsetzung)

### ➤ **RL 2001/20/EG - ergänzende Notes for Guidances:**

- 1) **ENTR/CT 1: Detailed guidance for *request for authorisation* of a medicinal product for human use to the *competent authorities*, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial; Revision 1, April 2004**
- 2) **ENTR/CT 2: 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, April 2004**
- 3) **ENTR/CT 3: Detailed guidance on the collection, verification and presentation of *adverse reaction reports* arising from clinical trials on medicinal products for human use, Revision 1, April 2004**

# I. Vorgeschichte

## 3. **EU** (Fortsetzung)

### ➤ **RL 2001/20/EG - ergänzende Notes for Guidances:**

- 4) **ENTR/CT 4 Detailed guidance on the *European database of Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions*, Revision 1, April 2004**
- 5) **ENTR/CT 5 Detailed guidance on the *European clinical trial database (EUDRACT Database)* April 2003; ersetzt durch:**
  - **ENTR/CT 5.1 Amendment describing deployment of EudraCT – Lot 1 for 1 May 2004**
  - **ENTR/CT 5.2 Annex to CT 5.1 describing deployment of EudraC – Lot 1 for May Core dataset**
- 6.) **Annex 13**  
**zur RL 2003/94/EG zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der *GMP* für Humanarzneimittel und für die Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate**

# I. Vorgeschichte

## 4. ICH-Prozess

*(EU, USA, Kanada, Japan, Australien, Neuseeland)*

- 1) **CPMP/ICH/136/95 NfG on good clinical practice**
- 2) **CPMP/ICH/291/95 NfG on general considerations for clinical trials**
- 3) **CPMP/ICH/286/95 NfG on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals**
- 4) **CPMP/ICH/2711/99 NfG on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population**
- 5) **20 weitere NfG zu speziellen Problemen**  
**(z.B. Toxikologie, Pharmakokinetik, Bioverfügbarkeit und –äquivalenz)**

## **II. RL 2001/20/EG**

### **Ziele**

**- 19 Erwägungsgründe -**

#### **(10) Klinische Prüfungen ...**

##### **➤ sind komplexe Tätigkeiten**

- **Dauer in der Regel länger als ein Jahr**
- **zahlreiche Personen beteiligt**
- **verschiedene Prüfstellen, häufig in verschiedenen Mitgliedstaaten**

## **II. RL 2001/20/EG**

### **Ziele**

**- 19 Erwägungsgründe -**

#### **(10) Klinische Prüfungen ...**

- **... erhebliche Unterschiede der Praktiken in den einzelnen MS, insbesondere der Modalitäten**
  - **für den Beginn**
  - **für die Durchführung**
  - **der Anforderungen an klinische Prüfungen**
- **... als Folge Verzögerungen, Komplikationen, die eine wirkungsvolle Durchführung in der EU behindern**

## **II. RL 2001/20/EG**

### **Ziele**

**- 19 Erwägungsgründe -**

#### **(10) Klinische Prüfungen ...**

- **... Notwendigkeit der Vereinfachung und Harmonisierung der Verwaltungsvorschriften**
  - **transparente Verfahren,**
  - **Voraussetzungen für eine effiziente Koordinierung durch die betreffenden Stellen.**

## **II. RL 2001/20/EC**

### **Was ist GCP ?**

**RL 2001/20/EG, Art. 1 Abs. 2**

**Die *GCP* 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.**

**(inhaltlich aufgenommen in GCP-V § 1 Abs. 1)**

## **II. RL 2001/20/EG**

### **Was ist die Zielstellung der NfG on GCP ?**

**RL 2001/20/EG, Art. 1 Abs. 2**

**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.**

**(inhaltlich aufgenommen in GCP-V § 1 Abs. 1)**

## **II. RL 2001/20/EG**

### **Geltungsbereich**

**RL 2001/20/EG, Art. 1 Abs. 3 und 4**

**Bei *allen* klinischen Prüfungen,  
einschließlich der Bioverfügbarkeits- und Bioäquivalenzstudien,  
erfolgen**

- **die Planung,**
- **Durchführung**
- **und Berichterstattung**

**im Einklang mit den Grundsätzen der guten klinischen  
Praxis.**

**(inhaltlich aufgenommen in § 40 Abs. 1 Satz 1 AMG  
sowie in die GCP-V § 1 Abs. 1)**

## **II. RL 2001/20/EG**

**Was ist der Unterschied zwischen den bisherigen Notes for Guidances on GCP und der RL 2001/20/EG ?**

**NfGs sind Empfehlungen:**

- **Sie haben nur indirekter Verbindlichkeit.**
- **Sie sind keine Checkliste, kein Kochbuch sondern sie sind immer adequat der konkreten klinischen Prüfung anzuwenden.**

*(Katalog international anerkannte Kriterien und Vorgehensweisen, anhand derer die Einhaltung der nationalen rechtlichen Bestimmungen, die ethische und die wissenschaftlich-methodische Qualität klinischer Prüfungen während deren Planung, Durchführung und noch Jahre nach deren Abschluss beurteilt werden kann.)*

## **II. RL 2001/20/EG**

***Was ist der Unterschied zwischen den bisherigen Notes for Guidances on GCP und der RL 2001/20/EG ?***

***RL 2001/20/E:***

***bestimmte,***

***für alle klinischen Prüfungen gültige Grundsätze von GCP ('principles on GCP')***

***werden durch deren Aufnahme in die nationalen Gesetze der MS verbindlich.***

## **II. RL 2001/20/EG**

### **Welche Grundsätze von GCP werden durch die RL 2001/20/EG für die MS verbindlich?**

**Art. 1 Geltungsbereich**

**Art. 2 Begriffsbestimmungen (n=16)**

**Art. 3 Schutz von Prüfungsteilnehmern**

**Art. 4 Minderjährige als Prüfungsteilnehmer**

**Art. 5 Nichteinwilligungsfähige Erwachsene als Prüfungsteilnehmer**

**Art. 6 Ethik-Kommission (Aufgaben)**

**Art. 7 Einzige Stellungnahme (Ethik-Kommission)**

**Art. 9 Beginn der klinischen Prüfung**

*(Voraussetzung: zustimmende Stellungnahme der EK des MS **und** Genehmigung durch die zuständige Behörde des MS)*

**Art.10 Durchführung einer klinischen Prüfung**

*(genehmigungspflichtige Änderungen, Maßnahmen des Sponsors bei Risiken, Bericht des Sponsors an die zust. Behörde und EK des MS bei Abbruch, vorzeitiger oder regulärer Beendigung)*

# **Welche Grundsätze von GCP werden durch die RL 2001/20/EG für die MS verbindlich?** (Fortsetzung)

## **Art. 11 Informationsaustausch**

*(zwischen den zust. Behörden der MS, EudraCT-Datenbank)*

## **Art. 12 Aussetzung der Prüfung bzw. Verstöße**

## **Art. 13 Herstellung und Einfuhr von Prüfpräparaten**

## **Art. 14 Etikettierung**

## **Art. 15 Überprüfung der Übereinstimmung mit GCP und GMP**

*(GCP-, GMP-Inspektionen)*

## **Art. 16 Berichte über unerwünschte Ereignisse**

*(Adverse Events – Berichtspflichten Prüfer → Sponsor, auf Anfrage auch an zust. Behörde, EK)*

## **Art. 17 Berichte über schwerwiegende Nebenwirkungen**

*(SAR, SUSARs; Berichtspflicht Sponsor → zust. Behörde und EK des MS; Jahresbericht über die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer, EU-Datenbank zu SUSARs )*

## **III. Implementierung in Deutschland**

### **➤ 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.]*

### **➤ 3. Revision der Betriebs-VO für pharmazeutische Unternehmer**

*PharmBetrV [BGBl Teil I Nr. 43, S. 2155 ff.]*

### **➤ 1. Verordnung zur Änderung der AMG-Kostenverordnung**

*vom 21. Dez. 2004 Art.1 Nr. 4 [BGBl Teil I Nr. 73, S. 3719 ff.]*

## **III. Implementierung in Deutschland**

### **AMG:**

- § 4** **sonstige Begriffsbestimmungen**
- § 40** **Allgemeine Voraussetzungen**
- § 41** **Besondere Voraussetzungen**  
(für kranke Volljährige, nicht einwilligungsfähige Volljährige, kranke Minderjährige)
- § 42** **Verfahren bei der zust. EK, bei der zust. BOB**
- § 42 a** **Rücknahme, Widerruf, Ruhen der Genehmigung**
- § 67 Abs. 1** **Anzeigepflichten** (Sponsor, Prüfzentren, Prüfer)
- § 25 Abs. 5** **GCP-Inspektionen**  
(in Zulassungsverfahren durch die zust. BOB)
- § 96 Nr. 10, 11** **Strafvorschriften**
- § 97 (1) Nr. 2, 3, 9** **Bußgeldvorschriften**

## ***III. Implementierung in Deutschland***

### **GCP-V:**

***§ 2 Anwendungsbereich***

***§ 3 Begriffsbestimmungen***

***§ 4 Herstellung und Einfuhr von Prüfpräparaten***

***§ 5 Kennzeichnung von Prüfpräparaten***

***§ 6 Entblindung in Notfallsituationen***

***§ 7 Antragstellung bei der zust. EK und der zust. BOB***

***§ 8 Bewertung durch die EK***

***§ 9 Genehmigung durch die zust. BOB***

***§ 10 nachträgliche Änderungen (nach Beginn)***

## **III. Implementierung in Deutschland**

### **GCP-V:**

**§ 11 Maßnahmen zum Schutz vor unmittelbarer Gefahr**

**§ 12 Anzeige, Dokumentations- und Mitteilungspflichten des Prüfers** (Anzeige nach § 67 (1) bei der zust. Behörde; Anzeige von UEs)

**§ 13 Dokumentations- und Mitteilungspflichten des Sponsors**  
(SUSARs, eigenverantwortl. Maßnahmen zur Sicherheit, Jahresberichte zur Sicherheit d. Prüfungsteilnehmer, Beendigung, zusammenfassender Bericht nach Beendigung)

**§ 14 Mitteilungspflichten der zust. BOB**

**§ 15 GMP-, GCP-Inspektionen** (Zuständigkeiten der Länder, der BOB)

**§ 16 Ordnungswidrigkeiten**

**§ 17 Übergangsbestimmungen**

## III. Implementierung in Deutschland

### 3. Bekanntmachung zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln am Menschen

- A) **Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung bei den zuständigen BOB**  
(§ 40 Abs. 1 Satz 2 AMG sowie § 7 der GCP-V)
- B) **Anzeige nachträglicher Änderungen während der Durchführung einer klinischen Prüfung**  
(§ 10 der GCP-V)
- C) **Anzeige der Beendigung einer klinischen Prüfung**  
(§ 13 Abs. 7 und 8 der GCP-V)

## ***IV. Genehmigungsverfahren für klinische Prüfungen***

- A) Genehmigungsverfahren vor Beginn***
- B) Genehmigungsverfahren nach Beginn***
- C) Genehmigungsantrag vor Beginn***
- D) Anzeige genehmigungspflichtiger Änderungen nach Beginn***
- E) Anzeige der Unterbrechung oder Beendigung***
- D) Zusammenfassung des Berichtes über die klinische Prüfung nach deren Beendigung***

## IV. Genehmigungsverfahren für klinische Prüfungen

### Wer ist verantwortlich für den Beginn einer klinischen Prüfung ?

#### § 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 AMG zustimmend bewertet
- und die zuständige BOB diese nach § 42 Abs. 2 AMG genehmigt

hat.

## **IV. Genehmigungsverfahren für klinische Prüfungen**

### **Wer sind die zuständigen BOB?**

#### **1. BfArM**

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn

**§ 77 Abs. 1 AMG:**

**Zuständig für alle AM, für die das PEI nicht zuständig ist.**

#### **2. PEI**

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

**§ 77 Abs. 2 AMG :**

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

## **IV. Genehmigungungsverfahren für klinische Prüfungen**

### **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.

## **IV. Genehmigungsverfahren für klinische Prüfungen**

### **– Begriffsbestimmungen –**

#### **§ 4 AMG**

#### **(24) Sponsor**

**ist eine natürliche oder juristische Person,  
die die Verantwortung für**

- **die Veranlassung, Organisation **und** Finanzierung  
einer klinischen Prüfung übernimmt.**

## **IV. Genehmigungsverfahren für klinische Prüfungen**

### **– Begriffsbestimmungen –**

#### **§ 4 AMG**

#### **(24) Sponsor** (Fortsetzung)

**s. auch CPMP/ICH/135/95 'NfG on GCP':**

#### **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.**

## **IV. Genehmigungsverfahren für klinische Prüfungen**

### **- Begriffsbestimmungen –**

#### **§ 4 AMG**

#### **(23) Klinische Prüfung, Sätze 1 und 2**

**[s. auch RL 2001/20/EG Art. 2 a)]**

**... ist jede bei 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.**

**Satz 1 gilt nicht für Untersuchungen, die eine **Nichtinterventionelle Prüfung** sind.**

# **IV. Genehmigungsverfahren für klinische Prüfungen**

## **– Begriffsbestimmungen –**

### **§ 4 AMG**

#### **(23) Klinische Prüfung, Satz 3:**

**[s. auch RL 2001/20/EG Art. 2 c)]**

#### **Nichtinterventionelle Prüfung**

**... ist eine Untersuchung, in deren Rahmen Erkenntnisse aus der Behandlung von Personen mit Arzneimitteln**

- **gemäß den in der Zulassung festgelegten Angaben**
- **für seine Anwendung anhand epidemiologischer Methoden analysiert werden;**
- **dabei folgt die Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung nicht einem vorab festgelegten Prüfplan, sondern ausschließlich der ärztlichen Praxis.**

# IV. Genehmigungungsverfahren für klinische Prüfungen

## Phasen der klinischen Prüfung

### Phase I

#### Erstmalige Anwendung eines neuen Wirkstoffs am Menschen

- **vorläufige Darreichungsform,**
- **i. d. R. zunächst als einmalige Gabe**  
*oder mit wiederholte Gabe und Pausen zwischen den aufeinander folgenden Gaben,*
- **danach wiederholte Gabe bis zum steady state**
- **i. d. R. gesunde, männliche, freiwilligen Personen.**

#### Fragestellungen:

- a) *Lassen sich die in den präklinischen Untersuchungen zu einem Wirkstoff gefundenen und im Sinne eines Arzneimittels möglicherweise nutzbaren, pharmakodynamischen Effekte auch bei dessen Anwendung am Menschen zeigen ?*
- b) *In welchem Dosisbereich treten die erwünschten / unerwünschte Wirkungen auf ?*
- c) *Wie ist die Wirkungsdauer ?*
- d) *Wie ist die Pharmakokinetik ?*

## **IV. Genehmigungsverfahren für klinische Prüfungen**

### **Phase I**

#### **Erstmalige Anwendung eines neuen Wirkstoffs am Menschen**

#### **Sonderfälle, z.B.:**

- **Endokrinologisch wirkende Arzneimittel, die nur zur Anwendung bei Frauen vorgesehen sind, werden natürlich bereits von Anbeginn der Phase I an Frauen untersucht.**
- **Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite, die wegen ihrer schwerwiegenden Nebenwirkungen nicht an gesunden Probanden geprüft werden können.**
  - *In diesen Fällen sind Prüfpläne bereits in Phase I erforderlich, nach denen mit Zustimmung der Patienten, die an der in Frage kommenden Erkrankung leiden, die individuelle therapeutische Wirksamkeit und Verträglichkeit geprüft wird (z.B. Onkologie)*
- **Analoge Verhältnisse gelten für Impfstoffe z.B. zur Prophylaxe von Erkrankungen im Kindesalter.**

# **IV. Genehmigungungsverfahren für klinische Prüfungen**

## **Phase II**

### **Pilotstudien zur Wirksamkeit / Sicherheit des AM am Menschen**

#### **Fragestellungen:**

- a) Lassen sich für die in den Untersuchungen zur Präklinik und in Phase I zu einem Wirkstoff gefundenen pharmakodynamischen Effekte die erwarteten, d.h. im Sinne eines Arzneimittels nutzbaren Wirkungen am Patienten zeigen ?**  
*(z.B. für eine prophylaktische, diagnostische oder therapeutische Anwendung)*
- b) In welchem Dosisbereich treten die erwünschten Wirkungen auf?**
- c) In welchem Dosisbereich treten unerwünschte Wirkungen auf ?**
- d) Wie ist der zeitliche Verlauf bis zur erwünschten Wirkung, wie ist deren Dauer?**
- e) Wie ist die Verträglichkeit unter den für das zu prüfende Anwendungsgebiet erforderlichen Anwendungsbedingungen ?**
- f) Weiterführende Untersuchungen zur Pharmakokinetik und zur Entwicklung geeigneter Darreichungsformen für klinische Prüfungen der Phase III**

## **IV. Genehmigungsverfahren für klinische Prüfungen**

### **Phase III**

#### **Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit für die nach Marktzulassung betroffenen Populationen**

#### **Fragestellungen:**

- a) Nachweis erfolgt in der Regel in zwei, von einander unabhängigen kontrollierten, konfirmatorischen, multizentrischen, häufig multinationalen klinischen Prüfungen, in die eine möglichst große Anzahl geeigneter Patienten eingeschlossen werden.**
- c) Weiterführende klinische Prüfungen zum therapeutischen Dosisbereich und der erforderlichen Dauer der Behandlung.**
- d) Klinische Prüfungen zu ggf. erforderlichen Kombinationen mit anderen Arzneimitteln.**
- e) Verträglichkeit des Wirkstoffs unter den für die medizinische Zielstellung erforderlichen Anwendungsbedingungen  
(z.B. Dosisbereich, Dauer, Überwachungsmaßnahmen)**

## **IV. Genehmigungsverfahren für klinische Prüfungen**

### **Phase III**

#### **Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit für die nach Marktzulassung betroffenen Populationen**

#### **Fragestellungen:**

- f) Erfassung, Dokumentation und Bewertung aller Ereignisse und Nebenwirkungen in den durchgeführten klinischen Prüfungen, Klassifizierung nach**
- **Kausalität, Gefährdung, Reversibilität,**
  - **Abhängigkeit von Dosierung und Behandlungsdauer,**
  - **Abhängigkeit von Funktionsstörungen,**
  - **besonderen Dispositionen oder Begleiterkrankungen**
- unter Berücksichtigung aller inzwischen erarbeiteten Erkenntnisse zu den/dem Prüfpräparat/en sowie erfolgter Begleittherapie**
- g) ggf. weiterführende Untersuchungen zur Pharmakokinetik sowie zur weiteren galenischen Entwicklung geeigneter Darreichungsformen**

## **IV. Genehmigungsverfahren für klinische Prüfungen**

### **Phase III b**

#### **Prüfung zugelassener Arzneimittel außerhalb der zugelassenen Anwendungsbedingungen**

##### **Fragestellungen, z.B.:**

- a) neue Anwendungsgebiete**
- b) neue Kombinationspräparate/Kombinationstherapien mit anderen AM**
- c) neue Populationen, z.B. Kinder, Greise, Patienten mit Niereninsuffizienz**
- d) neue Darreichungsformen, Anwendungsarten**
- e) 'Therapieoptimierungsstudien' für die Bedingungen unter a) bis c) zutreffen**

## **IV. Genehmigungsverfahren für klinische Prüfungen**

### **Phase IV**

**Prüfung zugelassener Arzneimittel unter Einhaltung der zugelassenen Anwendungsbedingungen**

**Fragestellungen, z.B.:**

- a) Weitere Studien zur Wirksamkeit / Sicherheit unter den Bedingungen der allgemeinen Verfügbarkeit des AM**
- b) Optimierung der Dosierungsschemata**
- c) Abklärung beobachteter Nebenwirkungen, z.B. bei üblicher Begleittherapie**
- d) Weiterführende Untersuchungen zur Pharmakokinetik und Biotransformation**

***IV. Genehmigungsverfahren für klinische Prüfungen***  
***A) Genehmigungsverfahren vor Beginn***

# A. Genehmigungsverfahren vor Beginn

## § 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

# A. Genehmigungsverfahren vor Beginn

## § 42 Abs. 2 AMG

### **Versagungsgründe**

**Die Genehmigung darf nur versagt werden, wenn**

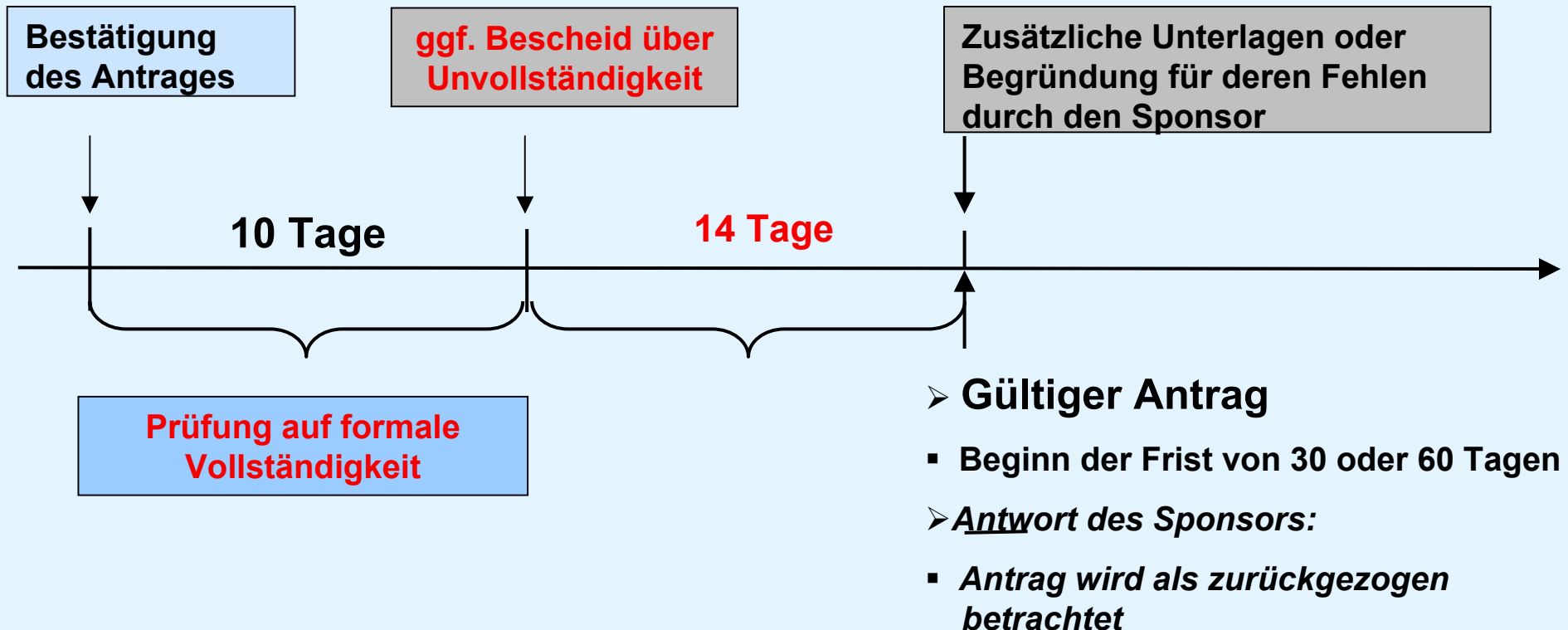
- 1. die vorgelegten Unterlagen nach Ablauf einer dem Sponsor gesetzten angemessenen Frist zur Ergänzung unvollständig sind,**
- 2. die vorgelegten Unterlagen, insbesondere die Angaben zum AM und der Prüfplan einschließlich der Prüferinformation nicht den Erkenntnissen entsprechen, insbesondere die klinische 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.**

## **A. Genehmigungsverfahren vor Beginn**

- **Die *Bewertung* gemäß § 42 Abs. 2 AMG, erfolgt insbesondere zur Sicherheit der Studienteilnehmer in der beantragten klinischen Prüfung unter Berücksichtigung**
- **der vorgesehenen Studienpopulation,**
  - **der vorgesehenen Dosierung und Behandlungsdauer,**
  - **der Ein- und Ausschlusskriterien,**
  - **der zu erwartenden bzw. auszuschließenden Begleitmedikation,**
  - **sowie vorgesehener Überwachungsmaßnahmen.**

**Sie ist auf Basis der eingereichten Unterlagen vorzunehmen.**

## 1. Prüfung auf formale Vollständigkeit



## 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**

***C) Genehmigungsantrag vor Beginn***  
***3. Bekanntmachung des BfArM/PEI***

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI Inhaltsverzeichnis**

- I. Einleitung**
- 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**
- IX. Glossar**
- X. Verzeichnis der zitierten Richtlinien und Leitlinien**
  - Anlagen zu Abschnitt II**
  - Anlagen zu Abschnitt III**
  - Anlagen zu Abschnitt IV**
  - Anlagen zu Abschnitt V**

## **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

### **I. Einleitung**

#### **Geltungsbereich:**

**Die Bestimmungen des AMG zur klinischen Prüfung von Human-AM gelten für alle Prüfpräparate und schließen folgende AM-gruppen 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.**

## **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

### **I. Einleitung**

- ***Der Umfang der für die Genehmigung einer klinischen Prüfung vorzulegenden Unterlagen ist abhängig***
- ***von der Art der Prüfpräparate,***
  - ***von deren Entwicklungsstand,***
  - ***sowie von deren Anwendungsbedingungen in der jeweils beantragten klinischen Prüfung.***

## **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

### **I. Einleitung**

#### **➤ Generell basieren die Anforderungen auf den Vorgaben**

- *der NfG on general considerations for clinical trials (CPMP/ICH291/95)*
- *und der relevanten Leitlinien zu speziellen Fragestellungen [<http://pharmacos.eudra.org>]*

## **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

### **I. Einleitung**

#### **➤ Abweichungen von diesen Empfehlungen**

- ***können im konkreten Fall aus medizinischen, methodischen oder ethischen Gründen erforderlich werden;***
- ***diese sind jedoch entsprechend zu erläutern.***

## **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

### **I. Einleitung**

#### **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.**

### 3. Bekanntmachung des BfArM/PEI

#### II. Verzeichnis der vom Sponsor mit dem Genehmigungsantrag einzureichenden Dokumentation

II.	Administrative Informationen	Anforderungen	Sprache	AMG	GCP-V
<u>1.</u>	<u>Begleitschreiben</u>	<i>unterzeichnet von: Sponsor oder Bevollmächtigten (inclus. Vollmacht d. Sponsors)</i>	<i>D</i>	§42 (3) Nr.3	§ 7 (2) Nr.2
2.	<u>Antragsformular</u>	<i>ausgefüllt, Ausdruck sowie auf CD: XML-, PDF-Datei</i>	<i>E (D)</i>	§42 (3) Nr.5	§ 7 (2) Nr.
3.	<u>EUDRACT-Nummer</u>	<i>Kopie Bestätigung der EMEA</i>	<i>E</i>	§42 (3) Nr.5	§ 7 (2) Nr.1

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

#### **II. Verzeichnis der vom Sponsor mit dem Genehmigungsantrag einzureichenden Dokumentation (Fortsetzung)**

##### **Zu 1. Begleitschreiben, mit Angaben nach § 7 Abs. 2 Nr. 2 der GCP-V**

- a) **Namen oder Firma und Anschrift des Sponsors** und, sofern vorhanden, seines in der Europäischen Union oder in einem anderen Vertragsstaat des Abkommens über den EWR niedergelassenen **Vertreter**,
- b) der **EudraCT-Nummer** der klinischen Prüfung,
- c) des **Prüfplancodes** des Sponsors,
- d) des **Titels** der klinischen Prüfung,
- e) **Hinweise 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) **Bestätigung, dass die in Papierform eingereichten Unterlagen identisch mit denen in elektronischer Form eingereichten sind;**

## **II. Verzeichnis der vom Sponsor mit dem Genehmigungsantrag einzureichenden Dokumentation**

**Zu 2. das ausgefüllte Antragsformular in schriftlicher und elektronischer Form** (s. - Anhang 1 / Annex 1 der Leitlinie ENTR/CT 1)

- *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>].*
- **Es 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**

### 3. Bekanntmachung des BfArM/PEI

#### II. Verzeichnis der vom Sponsor mit dem Genehmigungsantrag einzureichenden Dokumentation

II.	Prüfplan, ergänzende Informationen	Anforderungen	Sprache	AMG	GCP-V
4.	<b><u>Prüfplan</u></b> <b>CPMP/ICH/135/95,</b> <b>Anlage Nr.6</b>	<i>unterzeichnet von:</i> <i>Sponsor, Hauptprüfer / LKP;</i> <i>Angabe:</i> <i>EudraCT-Nr., Version, Datum</i>	<i>E oder D</i>	§ 42 (1) Satz 7 Nr. 3	§ 7 (2) Nr. 3
5.	<b>Plan Weiterbehandlung nach Beendigung</b>	<i>sofern im Prüfplan nicht ausgeführt</i>	<i>E oder D</i>	§ 42 (1) Satz 7	§ 7 (2) Nr.13
6.	<b>Begründung Geschlechterverteilung</b>	<i>sofern im Prüfplan nicht ausgeführt</i>	<i>E oder D</i>	§42 (3) Nr.3	§ 7 (2) Nr. 12
7.	<b>Bestätigung Aufklärung der betroffe- nen Personen über die Weitergabe ihrer pseudo- nymisierten Daten</b>	<i>Aufklärung:</i> <i>•Weitergabe Daten,</i> <i>•Dokumentations-, Mitteilungsp-</i> <i>pflichten §§12 u.13 GCP-V</i> <i>•Voraussetzung für Teilnahme</i>	<i>D</i>	§ 42 (1) Satz 7 Nr. 2	§ 7 (2) Nr.15
16.	<b>Angabe, ob es sich um eine Nachfolgestudie einer von der zust. BOB bereits genehmigten Prüfung der Phase I bis III handelt</b>	<i>(s. KVO Ziffern 18.1.2-18.1.7.2)</i>  <i>f.hackenberger@web.de</i>	<i>E oder D</i>	§ 42 (3)	§ 7 (2) Nr. 6

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

#### **II. Verzeichnis der vom Sponsor mit dem Genehmigungsantrag einzureichenden Dokumentation (Fortsetzung)**

**Zu 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 CPMP/ICH/135/95 NfG for guidance on good clinical practice, Anlage Nr.6 Prüfplan]*

### 3. Bekanntmachung des BfArM/PEI

#### II. Verzeichnis der vom Sponsor mit dem Genehmigungsantrag einzureichenden Dokumentation

II.	Prüfer, Einrichtungen	Anforderungen	Sprache	AMG	GCP-V
<u>8.</u>	<u>Angaben zu Prüfern, Einrichtungen</u>	<p>Namen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• monozentr.- Prüfer oder Hauptprüfer,</li> <li>• multizentr. - LKP in D),</li> <li>• Anschriften: Prüfstellen, Prüflaboratorien</li> </ul>	E oder D	<p>§ 42 (3) Nr.5</p> <p>(§ 67 (1) Sätze 2 u. 5 bleiben unberührt)</p>	§ 7 (2) Nr. 5
<u>10.</u>	<u>Angaben zu Prüfern, die kein Arzt sind;</u>	<p>Beruf,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiss. Anforderungen,</li> <li>• Erfahrungen in der Patientenbetreuung,</li> <li>• Darlegung, dass der jeweilige Beruf für die Durchführung von Forschungen am Menschen qualifiziert,</li> <li>• Darlegung der besonderen Gegebenheiten der klin. Prüfung, die die Prüfertätigkeit eines Angehörigen des jeweiligen Berufes rechtfertigen</li> </ul>	E oder D		§ 7 (2) Nr. 6

### 3. Bekanntmachung des BfArM/PEI

## II. Verzeichnis der vom Sponsor mit dem Genehmigungsantrag einzureichenden Dokumentation

II.	Informationen zur EK in D, zu EK u. Behörden EU/EWR	Anforderungen	Sprache	AMG	GCP-V
<u>14.</u>	<u>zust. EK in D, soweit zutreffend zu zust. EK, zust. Behörden anderer MS der EU / VS des EWR in denen die klin. Prüfung durchgeführt wird</u>	Bezeichnung, Anschrift	E oder D	§ 42 (1) Sätze 1 u. 2	§ 7 (4) Nr. 4
<u>15.</u>	<u>Angaben zu ablehnenden Bewertungen der zust. EKs anderer MS der EU / VS des EWR; Versagungen der Genehmigung zust. Behörden anderer MS der EU / VS des EWR</u>	soweit zutreffend, mit Angabe der Gründe (inkl. Auflagen), sofern diese <ul style="list-style-type: none"> <li>• die IB,</li> <li>• das IMPD,</li> <li>• den Prüfplan betreffen</li> </ul>	E oder D	§ 42 (3)	§7 (2) Nr.14

### 3. Bekanntmachung des BfArM/PEI

## II. Verzeichnis der vom Sponsor mit dem Genehmigungsantrag einzureichenden Dokumentation

II.	Versicherung	Anforderungen	Sprache	AMG	GCP-V
<u>12.</u>	<u>Xenogene Zelltherapeutika:</u> <u>Nachweis Versicherung</u>	<i>Xenogene Zelltherapeutika:</i> <i>Versicherung nach § 40 (1) Satz 3 Nr. 8 sowie (3) (Drittrisiken)</i>	<i>E oder D</i>	§ 40 (1) Satz 3 Nr. 8 in Verbindung mit (3)	§ 7 (4) Nr. 2

### 3. Bekanntmachung des BfArM/PEI

## II. Verzeichnis der vom Sponsor mit dem Genehmigungsantrag einzureichenden Dokumentation

II.	Informationen zum/zu Prüfpräparat/en	Anforderungen	Sprache	AMG	GCP-V
<u>9.</u>	<u>Prüferinformation</u> <u>CPMP/ICH/135/95,</u> <u>Anlage Nr. 7</u>	Angabe: Version, Datum Autorisierung	E oder D		§ 7 (2) Nr. 7
<u>11.</u>	<u>Dossier zu Prüfpräparat</u>	( <i>Investigational Medicinal Product Dossier, 'IMPD'</i> )	1		

## **3. Bekanntmachung des BfArM/PEI**

### **II. Verzeichnis der vom Sponsor mit dem Genehmigungsantrag einzureichenden Dokumentation**

#### **IMPD**

- ✓ **Abschnitt III.**  
*chemisch-pharmazeutische und biologische Anforderungen an die Dokumentation für Prüfpräparate der Phasen I-III,  
(dazu ausführliche Erläuterungen in den Anlagen 1-4 zu Abschnitt III)*
- ✓ **Abschnitt IV**  
*Anforderungen an die präklinische Dokumentation  
(dazu ausführliche Erläuterungen in den Anlagen 1-4 zu Abschnitt IV)*
- ✓ **Abschnitt V**  
*Anforderungen an die klinische Dokumentation  
(dazu ausführliche Erläuterungen in den Anlagen 1-4 zu Abschnitt V)*
- ✓ **Abschnitt VI**  
*Zusammenfassende Nutzen-Risiko-Bewertung*

## **C) *Genehmigungsantrag vor Beginn***

### **IMPD**

**Wichtige Hinweise  
auf wesentliche Vereinfachungen der  
erforderlichen Unterlagen**

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

#### **II. Verzeichnis der vom Sponsor mit dem Antrag einzureichenden Dokumentation**

**11. das Dossier zum Prüfpräparat (IMPD) mit folgendem Inhalt: (Fortsetzung)**

#### **wesentliche Vereinfachungen**

**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 (Fortsetzung)**

**11. das Dossier zum Prüfpräparat (IMPD) mit folgendem Inhalt: (Fortsetzung)**

#### **wesentliche Vereinfachungen**

**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.**

*[s. auch Tabelle Anlage II / 1 der 3. Bekanntmachung]*

**In diesem Fall entfällt auch die Einreichung der Prüferinformation.**

# Wichtige Hinweise auf wesentliche Vereinfachungen des IMPD

## Anforderungen in Abhängigkeit vom Zulassungsstatus der Prüfpräparate in der EU

<b>Zulassungsstatus, weitere Besonderheiten der Prüfpräparate</b>	<b>Daten pharmazeutische Qualität</b>	<b>Daten Prälinik</b>	<b>Daten Klinik</b>
<b>1. Prüfpräparat ist in einem Mitgliedstaat der EU zugelassen:</b>			
a) die Anwendung in der klinischen Prüfung erfolgt innerhalb der Zulassungsbedingungen (SmPC)	SmPC	SmPC	SmPC
b) die Anwendung in der klinischen Prüfung erfolgt außerhalb der Zulassungsbedingungen	SmPC	ggf. erforder- lich	ggf. erforder- lich
c) das Prüfpräparat wurde durch einen anderen Hersteller bereitgestellt	Daten zum Wirkstoff sowie zum Prüfpräparat	SmPC	SmPC
d) ein im Prüfpräparat enthaltener arzneilich wirksamer Bestandteil wurde durch einen anderen Hersteller bereitgestellt	Daten zum Wirkstoff sowie zum Prüfpräparat	SmPC	SmPC
e) das Prüfpräparat wurde verblindet	Daten zum Prüfpräparat	SmPC	SmPC
<b>2. Vom Prüfpräparat ist eine andere Darreichungsform / andere Stärke in einem MS der EU zugel.</b>	Daten zum Prüfpräparat	erforder- lich	erforder- lich

## **Wichtige Hinweise auf wesentliche Vereinfachungen des IMPD Anforderungen in Abhängigkeit vom Zulassungsstatus der Prüfpräparate in der EU**

(Fortsetzung)

<b>Zulassungsstatus, weitere Besonderheiten der Prüfpräparate</b>	<b>Daten pharmazeutische Qualität</b>	<b>Daten Prälinik</b>	<b>Daten Klinik</b>
<b>3. Das Prüfpräparat hat keine Zulassung in einem Mitgliedstaat der EU, aber der darin enthaltene Wirkstoff ist als arzneilich wirksamer Bestandteil in einem Arzneimittel enthalten, das in einem Mitgliedstaat der EU zugelassen ist und</b>			
a) wird vom gleichen Hersteller bereitgestellt	Daten zum Prüfpräparat	erforderlich	erforderlich
b) wird von einem anderen Hersteller bereitgestellt	Daten zum Wirkstoff sowie zum Prüfpräparat	erforderlich	erforderlich

Zulassungsstatus, weitere Besonderheiten der Prüfpräparate	Daten pharmazeutische Qualität	Daten Prälinik	Daten Klinik
<b>4. Für das Prüfpräparat wurde durch die zuständige BOB bereits zu einem früheren Zeitpunkt eine klinische Prüfung genehmigt:</b>			
a) seit der Genehmigung durch die BOB sind keine neuen Daten verfügbar	<i>keine</i> neuen Daten erforderlich	<i>keine</i> neuen Daten erforderlich	<i>keine</i> neuen Daten erforderlich
b) seit der Genehmigung durch die BOB sind neue Daten verfügbar	neue Daten	neue Daten	neue Daten
<b>5. Das Prüfpräparat ist ein Placebo</b>	Daten zum Prüfpräparat	nicht erforderlich	nicht erforderlich

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

#### **II. Verzeichnis der vom Sponsor mit dem Genehmigungsantrag einzureichenden Dokumentation (Fortsetzung)**

**11. das Dossier zum Prüfpräparat (IMPD) mit folgendem Inhalt: (Fortsetzung)**

#### **wesentliche Vereinfachungen**

**Prüfpräparate, die allgemein bekannte Wirkstoffe enthalten und im 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 einzureichen.**

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

## **C. Genehmigungsantrag vor Beginn**

### **3. Bekanntmachung des BfArM/PEI**

**Abschnitt II. Verzeichnis der vom Sponsor mit dem Genehmigungsantrag einzureichenden Dokumentation**

## **IMPD**

### **Abschnitt III.**

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

**Anlagen 1-4 zu Abschnitt III**

### 3. Bekanntmachung des BfArM/PEI

#### II. Verzeichnis der vom Sponsor mit dem Genehmigungsantrag einzureichenden Dok.

II.	Informationen zum/zu Prüfpräparat/en	Anforderungen	Sprache	AMG	GCP-V
<u>9.</u>	<u>Prüferinformation</u> <b>CPMP/ICH/135/95, Nr. 7</b>	Angabe: Version, Datum Autorisierung	E oder D		§ 7 (2) Nr. 7
<u>11.</u>	<u>Dossier zu Prüfpräparat</u>	<b>(Investigational Medicinal Product Dossier, 'IMPD')</b>	1		
	<u>a) Unterlagen zur Qualität und Herstellung</u>		E oder D		§ 7 (4) Nr. 1 a)
		<u>c) Entwurf der Kennzeichnung</u>	<b>D</b>		§ 5; § 7 (4) Nr. 1 c)
	§ 16 AMG Erlaubnis wird für eine bestimmte Betriebsstätte und für bestimmte AM und AM-formen erteilt	<u>d) Herstellungserlaubnis aller Hersteller mit Sitz in der EU oder dem EWR</u>	E oder D		§ 4 (1), (2); § 7 (4) Nr. 1 d)
	<u>e) Soweit zutreffend, Einfuhrerlaubnis in die</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Importeuren mit Sitz gemäß § 72 AMG,</li> <li>• mit Sitz in anderem MS RL 2001/20/EG</li> </ul> Zusätzlich Zertifikat auf	<b>EU</b> im Geltungsbereich des AMG der EU gemäß Art. 13 (1) GCP-konforme Herstellung	E oder D		§ 4 (1); § 7 (4) Nr. 1 e)
					72

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

#### **II. Verzeichnis der vom Sponsor mit dem Genehmigungsantrag einzureichenden Dokumentation (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**
  - § 13 AMG schließt IMPs ein
  - § 16 AMG die Herstellungserlaubnis wird für eine bestimmte Betriebsstätte und für bestimmte AM und Arzneimittelformen erteilt.

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

#### **II. Verzeichnis der vom Sponsor mit dem Genehmigungsantrag einzureichenden Dokumentation (Fortsetzung)**

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

**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,

# ***A. Genehmigungsantrag vor Beginn***

## ***3. Bekanntmachung des BfArM/PEI***

***IMPD***

***Abschnitt IV.***

***Anforderungen an die präklinische Dokumentation für  
Prüfpräparate***

### 3. Bekanntmachung des BfArM/PEI

#### II. Verzeichnis der vom Sponsor mit dem Genehmigungsantrag einzureichenden Dokumentation

II./	Informationen zum/zu den Prüfpräparaten	Anforderungen	Sprache	AMG	GCP-V
11.	<b>Dossier zu Prüfpräparat (Investigational Medicinal Product Dossier, 'IMPD')</b>				
	<b><u>b) Unterlagen zu den pharmakologisch-toxikologischen Prüfungen</u></b>			§ 40 (1) Satz 3 Nr.6, 7; §42 (1) Satz 8; §42 (2) Satz 2	§ 7 (4) Nr. 1 b)
	f) Unterlagen zu früheren Zeitpunkten durchgeführten klinischen Prüfungen			§42 (1) Satz 8; §42 (2) Satz 2	§ 7 (4) Nr. 1 f)
	g) Zusammenfassende Nutzen-Risiko-Bewertung			§42 (1) Satz 8	§ 7 (4) Nr. 1 g)
13.	<b>Prüfpräparate, die gentechnisch veränderte Organismen enthalten</b>	Unterlagen nach § 7 (4) Nr. 3 GCP-V		/	§ 7 (4) Nr. 3

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

#### **11. b) IMPD – pharmakologisch-toxikologische Prüfung**

##### **Abschnitt IV.**

##### **Anforderungen an die präklinische Dokumentation für Prüfpräparate**

## **1. Einleitung**

### **1.1 Durchführung der präklinischen Prüfung**

### **1.2 Allgemeine Grundsätze zur präklinischen Prüfung**

#### **1.2.1 Kurze Zusammenfassung der präklinischen Studien**

#### **1.2.1 Diskussion und Schlussfolgerung**

## **2. Dokumentation der präklinischen Prüfungen**

*s. Anlagen IV 1-4 zum Abschnitt 4*

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

#### **11. b) IMPD – pharmakologisch-toxikologische Prüfung**

##### **1. Einleitung**

**Der *Umfang* der erforderlichen präklinischen Untersuchungen ist in allgemeiner Form in der**

*Note for guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals (CPMP/ICH/286/95)*

**beschrieben.**

**Die Angaben zur präklinischen Dokumentation sind so vorzulegen, dass**

- **die pharmakologisch-toxikologischen Eigenschaften der Prüfsubstanz beurteilt**
- **und die sich daraus ableitbaren Risiken der Anwendung des Prüfpräparates**

**bewertet werden können.**

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

#### **11. b) IMPD – pharmakologisch-toxikologische Prüfung**

##### **1. Einleitung**

**Für bestimmte Prüfpräparate wie**

- **Zytostatika,**
- **biotechnologisch hergestellte Prüfpräparate,**
- **Impfstoffe,**
- **Blutprodukte**

**sind die von der europäischen Gemeinschaft veröffentlichten Leitlinien zu präklinischen Studien zu beachten.**

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

#### **11. b) IMPD – pharmakologisch-toxikologische Prüfung**

##### **1. Einleitung**

**Für bestimmte Prüfpräparate, wie**

- **Impfstoffe,**
- **Blutprodukte,**
- **Therapieallergene**
- **biotechnologisch hergestellte Arzneimittel**

**sind bestimmte Studien wie z.B.**

- **zur Mutagenität und Kanzerogenität**
- **zur Reproduktionstoxizität**

**nicht oder nur eingeschränkt erforderlich.**

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

#### **11. b) IMPD – pharmakologisch-toxikologische Prüfung**

##### **1. Einleitung**

**Für die Durchführung von klinischen Prüfungen mit einmaliger Verabreichung sogenannter Mikrodosen<sup>1</sup>, können die in dem Position paper on non-clinical safety studies to support clinical trials with a single microdose (CPMP/SWP/2599/02) geforderten Untersuchungen ausreichend sein.**

<sup>1</sup> bis zu 1/100 der errechneten Dosierung, in der die Prüfsubstanz einen pharmakologischen Effekt zeigt

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

#### **11. b) IMPD – pharmakologisch-toxikologische Prüfung**

##### **1. Einleitung**

##### **1.1 Durchführung der präklinischen Studien**

**Die in CPMP/ICH/286/95 geforderten präklinischen Studien sind gemäß den Bestimmungen zur **Guten Laboratoriumspraxis (GLP)** durchzuführen.**

**Der Sponsor hat **Abweichungen von den Leitlinien** zu begründen und eine **Erklärung zum GLP-Status der Studien** abzugeben**

**(s. ENTR/CT 1 Abschnitt 4.1.6.1.2) .**

**Sofern Toxizitätsstudien durch toxikokinetische Untersuchungen ergänzt werden, sollten diese gemäß der**

**Note for guidance on toxicokinetics - The assessment of systemic exposure in toxicity studies (CPMP/ICH/384/95)**

**durchgeführt werden.**

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

## **11. b) IMPD – pharmakologisch-toxikologische Prüfung**

### **1. Einleitung**

#### **1.2 Allgemeine Grundsätze zur präklinischen Dokumentation**

- **Die Dokumentation sollte nach Anhang 3 der Leitlinie ENTR/CT 1 gegliedert sein.**
- **Sie sollte eine Übersicht aller präklinischen Studien sowie alle relevanten Daten zu Methoden, Ergebnissen (möglichst in tabellarischer Form) und deren Diskussion beinhalten.**
- **Vollständige Studiendaten und Kopien der zitierten Referenzen sollen auf Anforderung zur Verfügung gestellt werden (s. ENTR/CT 1 Abschnitt 4.1.6.1.2).**
- **Werden die Angaben zu den präklinischen Studien im Rahmen eines eigenständigen IMPD eingereicht, sollte die Dokumentation entsprechend den *Tabulated formats and summaries des CTD* strukturiert werden.**
- **Für bekannte Stoffe ist bei Vorlage nicht präparatespezifischer Unterlagen deren Geeignetheit zu begründen <sup>11</sup>.**

<sup>11</sup> RL 2003/63/EG der Kommission vom 25. Juni 2003 zur Änderung der RL 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

## **11. b) IMPD – pharmakologisch-toxikologische Prüfung**

### **1. Einleitung**

#### **1.2 Allgemeine Grundsätze zur präklinischen Dokumentation**

##### **1.2.1 Kurze Zusammenfassung der präklinischen Studien**

**Die Zusammenfassung der Ergebnisse der präklinischen Studien können tabellarisch sein und sollen im Wesentlichen enthalten:**

- **eine Charakterisierung des Testsystems (Zellart oder -linie, Spezies, Stamm, Geschlecht),**
- **der Behandlung (Prüfsubstanzen, Applikationsart, Dosis oder Konzentration, Expositionsdauer),**
- **den GLP-Status,**
- **den Studiencode**
- **und relevante Ergebnisse.**

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

## **11. b) IMPD – pharmakologisch-toxikologische Prüfung**

### **1. Einleitung**

#### **1.2 Allgemeine Grundsätze zur präklinischen Dokumentation**

##### **1.2.2 Diskussion und Schlussfolgerungen**

**Die Gesamtheit der Befunde aller präklinischen Studien sollte im Hinblick auf die Sicherheit des Prüfpräparates diskutiert und bewertet werden.**

**Dabei sind folgende Punkte besonders zu berücksichtigen:**

- a) Relevanz der Tiermodelle und Speziesunterschiede einschließlich der Ergebnisse aus Untersuchungen mit humanen Zellen/Geweben;**
- b) Dosisabhängigkeit der beobachteten Wirkungen einschließlich Unterscheidung von **No-Observed-Effect-Level (NOEL)** und **No-Observed-Adverse-Effect-Level (NOAEL)**;**
- c) im Fall von Absetzversuchen die vollständige oder partielle Reversibilität der induzierten Veränderungen;**

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

## **11. b) IMPD – pharmakologisch-toxikologische Prüfung**

### **1. Einleitung**

#### **1.2 Allgemeine Grundsätze zur präklinischen Dokumentation**

##### **1.2.2 Kurze Zusammenfassung der präklinischen Studien**

- **Sicherheitsabstände sicherheitsrelevanter Effekte in präklinischen Studien und der vorgesehenen Humananwendung;**
- **aus den Ergebnissen abzuleitende, zusätzliche sicherheitsrelevante Überwachungsparameter in den klinischen Studien;**
- **soweit bekannt, Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen;**
- **soweit Daten vorhanden, eventuelle Unterschiede zwischen den in präklinischen Untersuchungen eingesetzten und den für die klinische Prüfung vorgesehenen Chargen der Prüfsubstanz. Bei Änderung der Extraktspezifikation von Phytopharmaka zwischen Präklinik und Klinik sind Daten vorzulegen, die den Bezug auf die Zusammensetzung des in der Präklinik eingesetzten Extraktes herstellen;**
- **bei Gentransfer-Arzneimitteln sollen die Untersuchungen sowohl den Vektor als auch die Genprodukte widerspiegeln.**

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

## **11. b) IMPD – pharmakologisch-toxikologische Prüfung**

### **1. Einleitung**

#### **1.2 Allgemeine Grundsätze zur präklinischen Dokumentation**

##### **1.2.2 Kurze Zusammenfassung der präklinischen Studien (Fortsetzung)**

- e) aus den Ergebnissen abzuleitende, zusätzliche sicherheitsrelevante Überwachungsparameter in den klinischen Studien;**
- e) soweit bekannt, Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen;**
- f) soweit Daten vorhanden, eventuelle Unterschiede zwischen den in präklinischen Untersuchungen eingesetzten und den für die klinische Prüfung vorgesehenen Chargen der Prüfsubstanz. Bei Änderung der Extraktspezifikation von Phytopharmaka zwischen Präklinik und Klinik sind Daten vorzulegen, die den Bezug auf die Zusammensetzung des in der Präklinik eingesetzten Extraktes herstellen;**
- g) bei Gentransfer-Arzneimitteln sollen die Untersuchungen sowohl den Vektor als auch die Genprodukte widerspiegeln.**



### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

## **11. b) IMPD – pharmakologisch-toxikologische Prüfung**

### **Anlagen zu Abschnitt IV**

## **Dokumentation der präklinischen Prüfungen**

### **Anlage IV / 1**

## **1. Pharmakodynamik**

### **1.1 Primäre Pharmakodynamik**

### **1.2 Sekundäre Pharmakodynamik**

### **1.3 Sicherheitspharmakologie**

### **1.4 Pharmakodynamische Wechselwirkungen**

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

## **11. b) IMPD – pharmakologisch-toxikologische Prüfung**

### **Anlagen zu Abschnitt IV**

### **Dokumentation der präklinischen Prüfungen**

### **Anlage IV / 1**

### **1. Pharmakodynamik**

#### **1.1 Primäre Pharmakodynamik**

- ***Vor der ersten Anwendung am Menschen sind die Wirkungen der Prüfsubstanz in der vorgesehenen therapeutischen Verwendung zu untersuchen und zu beschreiben.***
- ***Die Ergebnisse sollten tabellarisch sowie unter Verwendung von Dosis-Wirkungskurven und Zeit-Wirkungskurven dargestellt werden.***
- ***Vergleiche zu bekannten Stoffen der gleichen Wirkstoffgruppe bzw. eines vergleichbaren pharmakologischen Wirkprinzips sind soweit sinnvoll durchzuführen.***
- ***Ergebnisse aus Untersuchungen zur primären Pharmakodynamik, die im Verlauf der klinischen Entwicklung durchgeführt wurden, sind vorzulegen.***

### 3. Bekanntmachung des BfArM / PEI

## 11. b) IMPD – pharmakologisch-toxikologische Prüfung

### Anlage IV / 1

#### 1. Pharmakodynamik

##### 1.1 Primäre Pharmakodynamik (Fortsetzung)

➤ Bei Gentransfer-Arzneimitteln sind vergleichende *in vitro*- und *in vivo*-Untersuchungen zur Expression des therapeutischen Gens durchzuführen.

➤ Im Falle **autologer somatischer Zellen**, die **als Impfstoffe gegen körpereigene Antigene (z.B. Tumorantigene)** eingesetzt werden sollen, können Nachweise zur Wirksamkeit und Daten zu primären pharmakodynamischen Effekten, wie die Induktion von Immunität, in Tiermodellen oft nicht erbracht werden, da das immunologische Prinzip der Abstoßung im xenogenen Modell nicht mit der autologen Situation vergleichbar ist.

Es sollten daher Surrogat-modelle etabliert werden, z.B. von tierischem Gewebe oder von Zellen abgeleitete Zelltherapeutika, die in derselben Spezies bezüglich Wirksamkeit und Pharmakodynamik untersucht werden.

➤ Bei **somatischen Zelltherapeutika** können humane Präparate in Tiermodellen zu irrelevanten Ergebnissen führen (z.B. bzgl. Immuntoxizität). Es sollte daher gegebenenfalls auf entsprechende Surrogat-modelle ausgewichen werden.

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

## **11. b) IMPD – pharmakologisch-toxikologische Prüfung**

### **Anlage IV / 1**

#### **1. Pharmakodynamik**

##### **1.2 Sekundäre Pharmakodynamik**

- ***In geeigneten Testsystemen sollten Untersuchungen zur sekundären Pharmakologie durchgeführt werden.***
- ***Die Ergebnisse sollten ggf. für jedes untersuchte Organsystem tabellarisch und soweit sinnvoll unter Verwendung von Dosis-Wirkungskurven und Zeit-Wirkungskurven dargestellt und bewertet werden.***

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

## **11. b) IMPD – pharmakologisch-toxikologische Prüfung**

### **Anlage IV / 1**

#### **1. Pharmakodynamik**

##### **1.3 Sicherheitspharmakologie**

- ***Vor Beginn einer klinischen Prüfung sollten sicherheitspharmakologische Untersuchungen gemäß der Note for guidance on safety pharmacology studies for human pharmaceuticals (CPMP/ICH/539/00) durchgeführt werden.***
- ***Die Wirkungen auf die Vitalfunktionen (kardio-vaskuläres System, zentrales Nervensystem und Atmungssystem) werden in den als core battery bezeichneten Untersuchungen erfasst.***
- ***Kritische Befunde in diesen, in anderen tierexperimentellen oder in klinischen Studien können zusätzliche sicherheitspharmakologische Studien erfordern.***
- ***Die relevanten Ergebnisse der sicherheitspharmakologischen Studien sollten für jedes untersuchte Organsystem tabellarisch dargestellt und bewertet werden.***

### 3. Bekanntmachung des BfArM / PEI

## 11. b) IMPD – pharmakologisch-toxikologische Prüfung

### Anlage IV / 1

#### 1. Pharmakodynamik

##### 1.4 Pharmakodynamische Wechselwirkungen

- **Präklinische Studien zu pharmakodynamischen Wechselwirkungen, insbesondere zur Identifizierung von Interaktionen mit einer möglichen Begleitmedikation, sollten, soweit erforderlich, gemäß der Note for guidance on the investigation of drug interactions (CPMP/EWP/560/95), Investigation of chiral active substances (EudraLex 3CC29A) durchgeführt werden.**
- **Ist das Prüfpräparat ein zugelassenes Arzneimittel, das in Kombination mit anderen zugelassenen Arzneimitteln untersucht wird, kann eine Einschätzung potentieller pharmakodynamischer Wechselwirkungen auf Literaturbasis erfolgen.**
- **Sofern das Prüfpräparat erstmalig in Kombination (als fixe Kombination oder zusammen mit anderen Arzneimitteln, inklusive möglicher Isomere) untersucht wird, sollten präklinische Studien zu pharmakodynamischen Wechselwirkungen der vorgesehenen Kombination durchgeführt werden.**

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

## **11. b) IMPD – pharmakologisch-toxikologische Prüfung**

**Anlagen zu Abschnitt IV**

**Dokumentation der präklinischen Prüfungen**

**Anlage IV / 1**

## **2. Pharmakokinetik**

**2.1 Bioanalytische Methoden**

**2.2 Resorption / Bioverfügbarkeit**

**2.3 Verteilung**

**2.4 Metabolismus**

**2.5 Ausscheidung**

**2.6 Pharmakokinetische Wechselwirkungen**

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

## **11. b) IMPD – pharmakologisch-toxikologische Prüfung**

### **Anlage IV / 2**

#### **2. Pharmakokinetik**

- ***Tierexperimentelle Untersuchungen zur systemischen Exposition sollten vor Beginn der klinischen Prüfungen bewertet werden.***
- ***Zusätzliche Informationen hinsichtlich Resorption, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung sollten vor Beginn der Phase II verfügbar sein, um die Pharmakokinetik zwischen Tier und Mensch vergleichen zu können.***
- ***Die präklinischen Untersuchungen zur Pharmakokinetik sollten gemäß der Note for pharmacokinetics and metabolic studies in the safety evaluation of new medicinal products in animals (EudraLex 3BS11A) und, soweit zutreffend, gemäß der Note for guidance on pharmaco-kinetics - Guidance for repeated dose tissue distribution studies (CPMP/ICH/385/95) durchgeführt werden.***
- ***Die Nichtdurchführung pharmakokinetischer Studien ist zu begründen.***

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

## **11. b) IMPD – pharmakologisch-toxikologische Prüfung**

### **Anlage IV / 2**

### **2. Pharmakokinetik**

#### **2.1 Bioanalytische Methode**

- **Die verwendete bioanalytische Methode und ihre Eignung sollte hinsichtlich**
- **Spezifität,**
  - **Richtigkeit,**
  - **Reproduzierbarkeit**
  - **und Nachweisgrenzen**
  - **ggf. unter Berücksichtigung von Speziesunterschieden**
- kurz beschrieben werden.**

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

## **11. b) IMPD – pharmakologisch-toxikologische Prüfung**

### **Anlage IV / 2**

### **2. Pharmakokinetik**

#### **2.2 Resorption/Bioverfügbarkeit**

- **Tierexperimentelle Daten zur Resorption/Bioverfügbarkeit nach einmaliger und wiederholter Verabreichung (sofern erforderlich) sollten tabellarisch unter Beschreibung**
  - **der verwendeten Tiere (Spezies, Stamm, Geschlecht),**
  - **der Behandlung (Prüfsubstanzen, Applikationsart, Dosierung)**
  - **und der Ergebnisse**
  - **dargestellt und bewertet werden.**
- **Relevante Ergebnisse aus in vitro-Untersuchungen sollten ebenfalls kurz dargestellt und bewertet werden.**

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

## **11. b) IMPD – pharmakologisch-toxikologische Prüfung**

### **Anlage IV / 2**

### **2. Pharmakokinetik**

### **2.3 Verteilung**

- **Die zeitabhängige Verteilung der Prüfsubstanz sollte in**
  - **korpuskulären Blutbestandteilen,**
  - **verschiedenen Organen,**
  - **sowie die Plasmaproteinbindung****untersucht und tabellarisch dargestellt werden.**
  
- **Bei Gentransfer-Arzneimitteln sollten Daten zur Verteilung des Vektors und Daten zum Ausschluss eines Keimbahntransfers des Vektors und des therapeutischen Gens vorgelegt werden.**

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

## **11. b) IMPD – pharmakologisch-toxikologische Prüfung**

### **Anlage IV / 2**

### **2. Pharmakokinetik**

#### **2.4 Metabolismus**

- **Untersuchungen zum Metabolismus sollten auch den präsystemischen Metabolismus (first-pass Effekt in Gastrointestinaltrakt und Leber) einschließen.**
- **Eine schematische Darstellung des Metabolismus unter Angabe der Spezies ist wünschenswert.**
- **Die Befunde zur Enzyminduktion bzw. -inhibition sollten tabellarisch und soweit sinnvoll, grafisch dargestellt sowie bewertet werden.**
- **Klassische Studien zur Biotransformation sind für biologische / biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Regel nicht notwendig**  
*[Note for guidance on preclinical safety evaluation of bio-technology derived pharmaceuticals, Abs. 4.2.3 Metabolismus (CPMP/ICH/302/95)].*

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

## **11. b) IMPD – pharmakologisch-toxikologische Prüfung**

### **Anlage IV / 2**

### **2. Pharmakokinetik**

#### **2.5 Ausscheidung**

- **Die Ausscheidung der Prüfsubstanz / Metabolite über die verschiedenen Ausscheidungswege (Urin, Stuhl, Galle etc.) sollte**
  - **quantifiziert,**
  - **tabellarisch dargestellt**
  - **und bewertet****werden.**
  
- **Klassische Studien zur Ausscheidung sind für biologische/biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Regel nicht notwendig.**  
**(CPMP/ICH/302/95 Abs. 4.2.3 Metabolismus) .**

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

## **11. b) IMPD – pharmakologisch-toxikologische Prüfung**

### **Anlage IV / 2**

### **2. Pharmakokinetik**

#### **2.6 Pharmakokinetische Wechselwirkungen**

- **Präklinische Studien zu pharmakokinetischen Wechselwirkungen sollten unter Berücksichtigung der**

*Note for guidance on the investigation of drug interactions Investigation of chiral active substances (CPMP/EWP/560/95), (EudraLex Vol. 3, 3CC29A) durchgeführt werden.*

- **Soll das Prüfpräparat in klinischen Studien mit anderen Arzneimitteln kombiniert werden, sind präklinische Interaktionsstudien zur Pharmakokinetik vorzulegen.**
- **Weiterhin ist das Interaktionspotential eventueller Begleitmedikation zu bewerten.**
- **Ist das Prüfpräparat ein zugelassenes Arzneimittel, das in Kombination mit anderen zugelassenen Arzneimitteln untersucht wird, kann eine Einschätzung potentieller pharmakokinetischer Wechselwirkungen auf Literaturbasis erfolgen.**
- **Dabei sind insbesondere die klinische Relevanz und die Notwendigkeit von klinischen pharmakokinetischen Interaktionsstudien zu bewerten.**

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

## **11. b) IMPD – pharmakologisch-toxikologische Prüfung**

### **Anlagen zu Abschnitt IV**

### **Dokumentation der präklinischen Prüfungen**

### **Anlage IV / 2**

## **3. Toxikologie**

### **3.1 Toxizität bei einmaliger Verabreichung**

### **3.2 Toxizität bei mehrmaliger Verabreichung**

### **3.3 Genotoxizität**

### **3.4 Karzinogenität**

### **3.5 Reproduktions- und Entwicklungstoxizität**

### **3.6 Lokale Verträglichkeit**

### **3.7 Andere Toxizitätsstudien**

### **3.8 Studien zur Toxizität als Voraussetzung für klinische Prüfungen mit Frauen und Kindern**

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

## **11. b) IMPD – pharmakologisch-toxikologische Prüfung**

### **Anlage IV / 3**

#### **3. Toxikologie**

- **Der in den Prüfungen zur Toxizität verabreichte *Wirkstoff* sollte hinsichtlich**
  - **der quantitativen und qualitativen Zusammensetzung,**
  - **einschließlich der Verunreinigungen****repräsentativ für die beantragte klinische Prüfung sein.**
- **Die *Chargenbezeichnung* der Prüfsubstanz ist in den Tabellen zu den Prüfungen anzugeben.**
- **Weitere *Angaben zur Spezifikation* der Prüfsubstanz, wie**
  - **Reinheit,**
  - **Stabilität,**
- ***spezifizierte Verunreinigungen* sind mindestens für die 2- bzw. 4-Wochen Toxizitätsprüfungen anzugeben.**

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

## **11. b) IMPD – pharmakologisch-toxikologische Prüfung**

### **Anlage IV / 3**

#### **3. Toxikologie**

- **Angaben zur *Spezifikation* der in den weiteren toxikologischen Untersuchungen eingesetzten Prüfsubstanz sind dann erforderlich, wenn diese Daten für eine vergleichende toxikologische Beurteilung relevant sind.**
- **Nichtdurchführung Für biologische Arzneimittel wie Impfstoffe, monoklonale Antikörper, Sera, Blutprodukte etc. ist in der Regel ein eingeschränktes Untersuchungsprogramm zur Genotoxizität, Karzinogenität sowie Reproduktions- und Entwicklungstoxizität akzeptabel.**
- **Die einzelner Untersuchungen ist kurz zu begründen, sofern dies nicht in einer Leitlinie geregelt ist.**

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

## **11. b) IMPD – pharmakologisch-toxikologische Prüfung**

### **Anlage IV / 3**

### **3. Toxikologie**

#### **3.1 Toxizität bei einmaliger Verabreichung**

- **Die Untersuchungen sollten entsprechend der *Note for guidance on single dose toxicity (Notice to applicants)* bzw. vergleichbaren, dem wissenschaftlichen Kenntnisstand entsprechenden, Vorschriften in zwei Säugetierarten durchgeführt werden.**
- **Eine Untersuchung zur Dosis-Eskalation kann als Alternative zu einer Prüfung der Toxizität bei einmaliger Verabreichung akzeptiert werden.**

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

## **11. b) IMPD – pharmakologisch-toxikologische Prüfung**

### **Anlage IV / 3**

### **3. Toxikologie**

#### **3.2 Toxizität bei mehrmaliger Verabreichung**

- **Die Prüfungen zur Toxizität bei mehrmaliger Verabreichung sollten gemäß der Note for guidance on repeated dose toxicity (CPMP/SWP/1042/99) durchgeführt werden.**
- **Die Behandlungsdauer ist in Abhängigkeit der vorgesehenen klinischen Prüfung festzulegen, wie in der Note for guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals (CPMP/ICH/286/95) und der Note for guidance on duration of chronic toxicity testing in animals (rodent and non-rodent toxicity testing; CPMP/ICH/300/95) beschrieben (s. nachfolgende Tabelle).**

<b>Dauer der Klinischen Prüfung</b>	<b>Minimale Dauer der Toxizitätsstudien mit mehrmaliger Verabreichung</b>			
	<b>Klinische Prüfungen der Phasen I und II</b>		<b>Klinische Prüfungen der Phase III</b>	
	<b>Nagetier</b>	<b>Nicht- Nagetier</b>	<b>Nagetier</b>	<b>Nicht-Nagetier</b>
<b>Einmalige Verabreichung</b>	<b>2 Wochen</b>	<b>2 Wochen</b>		
<b>Bis zu 2 Wochen</b>	<b>2 Wochen</b>	<b>2 Wochen</b>	<b>1 Monat</b>	<b>1 Monat</b>
<b>Bis zu 1 Monat</b>	<b>1 Monat</b>	<b>1 Monat</b>	<b>3 Monate</b>	<b>3 Monate</b>
<b>Bis zu 3 Monaten</b>	<b>3 Monate</b>	<b>3 Monate</b>	<b>6 Monate</b>	<b>3 Monate</b>
<b>Bis zu 6 Monaten</b>	<b>6 Monate</b>	<b>6 Monate</b>		
<b>&gt; 3 Monate</b>			<b>6 Monate</b>	<b>6 Monate</b>
<b>&gt; 6 Monate</b>	<b>6 Monate</b>	<b>6 Monate</b>		

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

## **11. b) IMPD – pharmakologisch-toxikologische Prüfung**

### **Anlage IV / 3**

### **3. Toxikologie**

### **3.3 Genotoxizität**

- **Die Untersuchungen zur Genotoxizität sollten gemäß der**  
*Note for guidance on genotoxicity: Guidance on specific aspects of regulatory genotoxicity tests for pharmaceuticals (CPMP/ICH/141/95)*  
**und der**  
*Note for guidance on genotoxicity: A standard battery for genotoxicity testing of pharmaceuticals (CPMP/ICH/174/95)*  
**durchgeführt werden.**

:

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

## **11. b) IMPD – pharmakologisch-toxikologische Prüfung**

### **Anlage IV / 3**

### **3. Toxikologie**

### **3.3 Genotoxizität (Fortsetzung)**

➤ **Abhängig von der Phase der klinischen Prüfung sind mindestens durchzuführen:**

**→ *in vitro*-Studien vor Phase I**

- **Genmutationsstudien in Bakterien,**
- ***in vitro*-Studien zur zytogenetischen Bewertung von chromosomalen Schäden in Säugerzellen**

**oder**

- ***in vitro*-Maus-Lymphom-tk-Assay.**

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

## **11. b) IMPD – pharmakologisch-toxikologische Prüfung**

### **Anlage IV / 3**

### **3. Toxikologie**

### **3.3 Genotoxizität**

➤ **Abhängig von der Phase der klinischen Prüfung sind mindestens durchzuführen:**

#### **→ vor Phase II**

- **in vivo-Studien zum Nachweis chromosomaler Schäden in hämatopoetischen Zellen im Nagetier.**

**Im Fall von nicht eindeutigen bzw. positiven Ergebnissen können zusätzliche Untersuchungen erforderlich sein.**

**Die Relevanz positiver Befunde ist zu bewerten. Dabei sind, wenn möglich, der Mechanismus (z.B. Effekte unter physiologisch relevanten Bedingungen, Endpunkt-Spezifität) und die Dosisabhängigkeit (Möglichkeit der Ableitung eines Schwellenwertes) zu berücksichtigen.**

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

## **11. b) IMPD – pharmakologisch-toxikologische Prüfung**

### **Anlage IV / 3**

### **3. Toxikologie**

### **3.3 Genotoxizität**

➤ **Abhängig von der Phase der klinischen Prüfung sind mindestens durchzuführen:**

#### **→ vor Phase II**

- **in vivo-Studien zum Nachweis chromosomaler Schäden in hämatopoetischen Zellen im Nagetier.**

**Im Fall von nicht eindeutigen bzw. positiven Ergebnissen können zusätzliche Untersuchungen erforderlich sein.**

**Die Relevanz positiver Befunde ist zu bewerten. Dabei sind, wenn möglich, der Mechanismus (z.B. Effekte unter physiologisch relevanten Bedingungen, Endpunkt-Spezifität) und die Dosisabhängigkeit (Möglichkeit der Ableitung eines Schwellenwertes) zu berücksichtigen.**

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

## **11. b) IMPD – pharmakologisch-toxikologische Prüfung**

### **Anlage IV / 3**

### **3. Toxikologie**

### **3.3 Karzinogenität**

- **Karzinogenitätsstudien als Voraussetzung für die Durchführung von klinischen Prüfungen werden im allgemeinen nicht verlangt, können jedoch erforderlich sein, wenn Bedenken gemäß der Note for guidance on the need for carcinogenicity studies of pharmaceuticals (CPMP/ICH/140/95), bestehen.**

:

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

## **11. b) IMPD – pharmakologisch-toxikologische Prüfung**

### **Anlage IV / 3**

### **3. Toxikologie**

#### **3.5 Reproduktions- und Entwicklungstoxizität**

- **Die Untersuchungen zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität sollten gemäß der**  
*Note for guidance on specific reproductive toxicology: Detection of toxicity to reproduction for medicinal products (CPMP/ICH/386/95)*  
**und der**  
*Note for guidance on reproductive toxicology: Toxicity on male fertility (CPMP/ICH/136/95, modification)*  
**durchgeführt werden.**
- **Zusammenfassung der für die verschiedenen Phasen der klinischen Entwicklung erforderlichen Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität siehe Tabelle.**

	<b>Erforderliche Studien</b>		
	<b>Phase I</b>	<b>Phase III</b>	<b>Zulassung</b>
<b>Männer</b>	Beurteilung der männlichen Reproduktionsorgane in Toxizitätsstudien nach wiederholter Gabe (14 Tage)	Studien zur männlichen Fertilität	
<b>Frauen nicht gebärfähig (sterilisiert bzw. postmenopausal)</b>	Nicht gebärfähige Frauen können in klinische Prüfungen eingeschlossen werden, ohne dass Studien zur Reproduktionstoxizität durchgeführt wurden. Beurteilung der weiblichen Reproduktionsorgane in Toxizitätsstudien nach wiederholter Gabe (14 Tage)		
<b>Frauen gebärfähig</b>	(Spezies gemäß CPMP/ICH/386/95) Studien zur embryo-fetalen Entwicklung (2 Spezies: Nagetier und Nicht-Nagetier; bevorzugt Ratte und Kaninchen)	Studien zur weiblichen Fertilität  (mindestens 1 Spezies, bevorzugt Ratte)	Studien zur prä- und postnatalen Entwicklung  (mindestens 1 Spezies, bevorzugt Ratte)

	<b>Erforderliche Studien</b>		
	<b>Phase I</b>	<b>Phase III</b>	<b>Zulassung</b>
<b>Frauen gebärfähig</b> <i>(ohne sichere Methode zur Empfängnis-verhütung)</i>	Gebärfähige Frauen ohne Verwendung einer sicheren Methode zur Empfängnisverhütung können nur in klinische Prüfungen eingeschlossen werden, sofern alle Studien zur weiblichen Reproduktionstoxikologie durchgeführt wurden.		
<b>Frauen schwanger</b>	Für schwangere Frauen sind zusätzlich Daten zur menschlichen Exposition erforderlich.		

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

## **11. b) IMPD – pharmakologisch-toxikologische Prüfung**

### **Anlage IV / 3**

### **3. Toxikologie**

#### **3.5 Reproduktions- und Entwicklungstoxizität**

- **Bei biologisch/biotechnologisch hergestellten Prüfpräparaten** sollten eventuelle Auswirkungen der Immunogenität der Substanz bei der Versuchsplanung und Studiendauer berücksichtigt werden.
- Für jede Studie sind die nach Dosisgruppen zusammengefassten Ergebnisse in tabellarischer Form anzugeben. Durch die Prüfsubstanz induzierte Veränderungen sind dabei aufzuführen. Bei quantitativen Ergebnissen (z.B. bei klinisch-chemischen Untersuchungen) ist die Streuung der Einzelwerte durch geeignete Parameter anzugeben.
- Die Diskussion soll alle Zielorgane mit den induzierten Veränderungen, Veränderungen der klinisch-chemischen Parameter, die Ableitung des **NOEL** und, falls unterschiedlich, des **NOAEL** umfassen. Bei Absetzversuchen ist zwischen partieller und vollständiger Reversibilität von Veränderungen zu unterscheiden.

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

## **11. b) IMPD – pharmakologisch-toxikologische Prüfung**

### **Anlage IV / 3**

### **3. Toxikologie**

### **3.5 Reproduktions- und Entwicklungstoxizität**

- **Für die meisten Prüfpräparate ist gemäß CPMP/ICH/386/95 das 3-Studien-Design adäquat, welches folgende reproduktionstoxikologischer Studien miteinander kombiniert :**
- **Fertilität und frühe embryonale Entwicklung, umfasst den Zeitraum vor der Verpaarung bis zur Konzeption und den Zeitraum von Konzeption bis zur Implantation,**
  - **embryofetale Entwicklung, umfasst den Zeitraum von Implantation bis zum Schluss des Gaumens und den Zeitraum von Schluss des Gaumens bis Ende der Schwangerschaft,**
  - **prä- und postnatale Entwicklung, umfasst den Zeitraum von Implantation bis zur Entwöhnung der Nachkommen (einschließlich Brutpflegeverhalten) und den Zeitraum von Entwöhnung der Nachkommen bis zu deren Geschlechtsreife.**

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

## **11. b) IMPD – pharmakologisch-toxikologische Prüfung**

### **Anlage IV / 3**

### **3. Toxikologie**

#### **3.5 Reproduktions- und Entwicklungstoxizität**

- ***Für jede Studie sind die nach Dosisgruppen zusammengefassten Ergebnisse in tabellarischer Form anzugeben.***
- ***Die verwendeten statistischen Methoden sind anzugeben.***
- ***In der Diskussion sollte darauf eingegangen werden, ob die Prüfsubstanz zu einer Substanzklasse mit bekannten reproduktionstoxischen Eigenschaften gehört (class alert).***
- ***Die Bewertung sollte maternale Toxizität, Art der Reproduktionstoxizität (singuläre bzw. multiple Effekte in einer bzw. verschiedenen Spezies), Dosis-Wirkungs-Beziehung und Toxikokinetik beinhalten.***

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

## **11. b) IMPD – pharmakologisch-toxikologische Prüfung**

### **Anlage IV / 3**

### **3. Toxikologie**

### **3.6 Lokale Verträglichkeit**

***Vor der ersten Anwendung am Menschen sollten Untersuchungen zur lokalen Verträglichkeit gemäß der***

***Note for guidance on non-clinical local tolerance testing of medicinal products (CPMP/SWP/2145/00)***

***durchgeführt und bewertet werden.***

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

## **11. b) IMPD – pharmakologisch-toxikologische Prüfung**

### **Anlage IV / 3**

### **3. Toxikologie**

#### **3.7 Andere Toxizitätsstudien**

- **Studien zu *Antigenität, Immunotoxizität* und *mechanistische Studien* können abhängig vom Prüfpräparat notwendig sein.  
Diese sollten soweit vorhanden unter Beachtung der jeweiligen Leitlinien durchgeführt werden.**

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

## **11. b) IMPD – pharmakologisch-toxikologische Prüfung**

### **Anlage IV / 3**

#### **3. Toxikologie**

#### **3.7 Andere Toxizitätsstudien**

##### **Phototoxizität**

- **Bei der Beurteilung möglicher phototoxischer Eigenschaften der Prüfsubstanz sind die Angaben der**  
*Note for guidance on photosafety testing (CPMP/SWP/398/01)*  
**zu beachten.**
- **Es ist ein Absorptionsspektrum der Prüfsubstanz, und bei topischer Anwendung im Verdachtsfall des Formulierungsmittels, von 290 bis 700 nm beizulegen.**
- **Eine Prüfsubstanz, die zwischen 290 und 700 nm Licht absorbiert und topisch angewendet wird oder Haut oder Augen bei systemischer Exposition erreicht, ist als potenziell phototoxisch zu betrachten.**

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

## **11. b) IMPD – pharmakologisch-toxikologische Prüfung**

### **Anlage IV / 3**

### **3. Toxikologie**

#### **3.7 Andere Toxizitätsstudien**

##### **Phototoxizität (Fortsetzung)**

- **Bei potentiell phototoxischen Prüfpräparaten sind ausreichende Maßnahmen zum Schutz der Studienteilnehmer vor UV-Exposition (bzw. ggf. auch sichtbarem Licht) während und gegebenenfalls nach der Durchführung der klinischen Prüfung zu ergreifen.**
- **Sobald die Exposition von Probanden/Patienten gegenüber UV-Strahlung (bzw. gegebenenfalls sichtbarem Licht) nicht auszuschließen ist, ist eine Stellungnahme zur möglichen Einschränkung der Photosafety der Substanz abzugeben.**

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

## **11. b) IMPD – pharmakologisch-toxikologische Prüfung**

### **Anlage IV / 4**

### **3. Studien zur Toxizität als Voraussetzung für klinische Prüfungen mit Frauen und Kindern**

#### **4.1 Frauen**

**Anforderungen an die präklinischen Studien für klinische Prüfungen bei Frauen sind im Kapitel 3.5 beschrieben (s. Tabelle).**

#### **4.2 Kinder**

- Für geplante klinische Prüfungen an Kindern sollte das präklinische Prüfprogramm weitgehend abgeschlossen sein.**
- Karzinogenitätsstudien können vor Beginn der klinischen Prüfung an Kindern notwendig sein, wenn eine Langzeitbehandlung geplant ist.**
- Liegen Daten zur Prüf-substanz von adulten Patienten vor, sollten diese in die Bewertung einbezogen werden.**
- Toxikologische Prüfungen an juvenilen Tieren bedürfen einer Fall zu Fall Entscheidung**

## ***C. Genehmigungsantrag vor Beginn***

### ***3. Bekanntmachung des BfArM / PEI***

***IMPD***

***Abschnitt V***

***Anforderungen an die klinische Dokumentation***

### 3. Bekanntmachung des BfArM/PEI

#### II. Verzeichnis der vom Sponsor mit dem Genehmigungsantrag einzureichenden Dokumentation

II./	Informationen zum/zu den Prüfpräparaten	Anforderungen	Sprache	AMG	GCP-V
11.	<b>Dossier zu Prüfpräparat (Investigational Medicinal Product Dossier, 'IMPD')</b>				
	b) Unterlagen zu den pharmakologisch-toxikologischen Prüfungen			§ 40 (1) Satz 3 Nr.6, 7; §42 (1) Satz 8; §42 (2) Satz 2	§ 7 (4) Nr. 1 b)
	<b><u>f) Unterlagen zu früheren Zeitpunkten durchgeführten klinischen Prüfungen</u></b>			§42 (1) Satz 8; §42 (2) Satz 2	§ 7 (4) Nr. 1 f)
	g) Zusammenfassende Nutzen-Risiko-Bewertung			§42 (1) Satz 8	§ 7 (4) Nr. 1 g)
13.	<b>Prüfpräparate, die gentechnisch veränderte Organismen enthalten</b>	Unterlagen nach § 7 (4) Nr. 3 GCP-V		/	§ 7 (4) Nr. 3

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

#### **IMPD – V. Anforderungen an die klinische Dokumentation**

##### **1. Allgemeine Hinweise**

- **Mit dem Genehmigungsantrag hat der Sponsor der zuständigen BOB gemäß § 42 Abs. 2 Satz 2 AMG alle klinischen Angaben und Unterlagen zum Prüfpräparat vorzulegen, die diese zur Bewertung des Antrags benötigt.**
- **Entsprechend der Leitlinie ENTR/CT 1 Abschnitt 4.1.6.1.3 handelt es sich dabei um Zusammenfassungen aller relevanten Daten aus**
  - **den bis zum Zeitpunkt der Antragstellung durch den Sponsor durchgeführten klinischen Prüfungen**
  - **sowie aus ggf. vorher erfolgten Anwendungen am Menschen.**
- **In diesen Zusammenfassungen sind sowohl die günstigen, als auch die ungünstigen Ergebnisse darzustellen und, soweit erforderlich, durch relevante Angaben aus anderem wissenschaftlichen Erkenntnismaterial zu ergänzen.**
- **Werden die Angaben zu den humanpharmakologischen und klinischen Prüfungen im Rahmen eines eigenständigen IMPD eingereicht, wird empfohlen, die Dokumentation entsprechend den Tabulated formats and summaries des CTD zu strukturieren.**

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

#### **IMPD – V. Anforderungen an die klinische Dokumentation**

##### **1. Allgemeine Hinweise**

- Wird auf die Prüferinformation (IB) referenziert, wird empfohlen, die Dokumentation gemäß Anhang 4 der Leitlinie ENTR/CT 1 zu strukturieren. (weitere Erläuterungen hierzu siehe Anlage V / 2 zu Abschnitt V)
- Für bekannte Stoffe ist bei Vorlage nicht präparatespezifischer Unterlagen deren Geeignetheit zu begründen.<sup>1</sup>
- Für Angaben und Unterlagen aus
  - vorher durchgeführten
  - und einschliesslich des Berichtes abgeschlossenen Prüfungen,ist deren **GCP-Konformität** auszuweisen.

Kann dies zum Zeitpunkt der Antragstellung nicht erfolgen, sind

- die Gründe
- sowie eine kurze Einschätzung der Glaubwürdigkeit der in den Unterlagen enthaltenen Ergebnisse

darzulegen.

Dies kann in Form einer GCP-Erklärung als Addendum zum IMPD erfolgen.

<sup>1</sup> s. Richtlinie 2003/63/EC

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

#### **IMPD – V. Anforderungen an die klinische Dokumentation**

## **1. Allgemeine Hinweise**

### **1.1.1 Klinische Prüfungen in den Phasen I und IIa**

- **Wird die Genehmigung in den Phasen I und IIa beantragt, ist eine Auflistung aller, vom Sponsor mit dem gleichen Wirkstoff bereits beendeten<sup>1</sup> klinischen Prüfungen in den Phasen I und IIa mit Angabe**
- **des geprüften Dosisbereiches,**
  - **der Anzahl der Personen je Dosierungsgruppe,**
  - **Behandlungsdauer,**
  - **soweit zutreffend, Angaben zur Geschlechterverteilung**
- einzureichen.**

<sup>1</sup> Studienende gemäß Festlegung im Prüfplan (i. d. Regel gem. Absatz 4.3.2 der Leitlinie ENTR/CT 1)

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

#### **IMPD – V. Anforderungen an die klinische Dokumentation**

## **1. Allgemeine Hinweise**

### **1.1.1 Klinische Prüfungen in den Phasen I und IIa**

- **Darüber hinaus ist eine Liste der Verdachtsmeldungen aller Nebenwirkungen, soweit möglich klassifiziert nach**
- **Dosierung,**
  - **Anwendungsdauer des Prüfpräparates,**
  - **Schweregrad,**
  - **zeitlichem Verlauf,**
  - **sofern zutreffend geschlechtsspezifischen Unterschieden,**
- vorzulegen.**

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

#### **IMPD – V. Anforderungen an die klinische Dokumentation**

## **1. Allgemeine Hinweise**

### **1.1.1 Klinische Prüfungen in den Phasen I und IIa**

- **Zu Studien der Phasen I und IIa bei denen zum gleichen Wirkstoff bereits in anderen Zusammenhängen klinische Prüfungen der Phasen IIb und III durchgeführt wurden, genügt**
- **die Prüferinformation (Investigator's Brochure)**
  - **sowie eine Liste aller Verdachtsfälle auf unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen (SUSARs) klassifiziert nach**
    - **Dosierung,**
    - **Anwendungsdauer des Prüfpräparates,**
    - **Schweregrad,**
    - **zeitlichem Verlauf,**
- soweit diese noch nicht in der Prüferinformation berücksichtigt sind.**

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

#### **IMPD – V. Anforderungen an die klinische Dokumentation**

#### **1. Allgemeine Hinweise**

##### **2.1.1.1 Klinische Prüfungen in den Phasen I und IIa**

- **Sofern vorgesehen ist, in der EU zugelassene Arzneimittel als Prüfpräparate außerhalb der Zulassungsbedingungen (Indikation, Dosisbereich, Behandlungsdauer, Darreichungsform oder Anwendungsart) zu untersuchen, ist die als vereinfachtes IMPD vorgelegte SmPC ggf. durch zusammenfassende Berichte zu**
- **Ergebnissen aus vorher durchgeführten klinischen Prüfungen**
  - **oder anderem klinischen Erkenntnismaterial zu Wirkungen und Risiken zu ergänzen.**

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

*IMPD – V. Anforderungen an die klinische Dokumentation*

#### **1. Allgemeine Hinweise**

##### **1.1.1 Klinische Prüfungen in den Phasen I und IIa**

- **Sofern zum Zeitpunkt des Antrags verfügbar und in der Prüferinformation noch nicht dargestellt, sollten Angaben zum Kenntnisstand der bisher am Menschen untersuchten pharmakodynamischen Wirkungen hinsichtlich**
  - **Art,**
  - **Dosisabhängigkeit,**
  - **zur Pharmakokinetik des/der mit den Prüfpräparaten verabreichten Wirkstoffe/-s,**
  - **gegebenenfalls der aktiven Metaboliten****beigefügt werden.**
  
- **Bei Impfstoffen sollten Angaben zur Immunantwort im Menschen vorgelegt werden.**

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

#### **IMPD – V. Anforderungen an die klinische Dokumentation**

## **1. Allgemeine Hinweise**

### **1.1.2 Klinische Prüfungen in den Phasen IIb und III**

- **Wird die Genehmigung in den Phasen IIb und III beantragt, ist ebenfalls eine Auflistung aller, vom Sponsor mit dem gleichen Wirkstoff bereits beendeten<sup>1</sup> klinischen Prüfungen in den Phasen I-III mit Angabe**
- **des geprüften Dosisbereiches,**
  - **der Anzahl der Personen je Dosierungsgruppe**
  - **der Behandlungsdauer**
  - **soweit zutreffend, Angaben zur Geschlechterverteilung**
- einzureichen.**

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

#### **IMPD – V. Anforderungen an die klinische Dokumentation**

## **1. Allgemeine Hinweise**

### **1.1.2 Klinische Prüfungen in den Phasen IIb und III**

- **Zusätzlich zur Prüferinformation (Investigator's Brochure) ist eine Liste aller Verdachtsfälle unerwarteter schwerwiegende Nebenwirkungen (SUSARs) klassifiziert nach**
- **Dosierung,**
  - **Anwendungsdauer des Prüfpräparates,**
  - **Schweregrad,**
  - **zeitlichem Verlauf**
- einzureichen,**  
**soweit diese noch nicht in der Prüferinformation berücksichtigt sind.**

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

#### **Nr. 11. f) IMPD – V. Anforderungen an die klinische Dokumentation**

##### **1. Allgemeine Hinweise**

##### **1.1.2 Klinische Prüfungen in den Phasen IIb und III**

- **Zusätzlich sollten vor Phase III Angaben zum Kenntnisstand über die Wirksamkeit und Sicherheit des Prüfpräparates im vorgesehenen Dosisbereich aus explorativen oder confirmatorischen Dosisfindungsstudien der Phase II vorgelegt werden.**
- **Nachgewiesene Dosis-Wirkungs-Beziehungen und, sofern angebracht, Dosis-Toxizitäts-Beziehungen sollten anhand der untersuchten Parameter zur Wirksamkeit sowie zur Verträglichkeit beschrieben werden.**

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

#### **IMPD – V. Anforderungen an die klinische Dokumentation**

## **1. Allgemeine Hinweise**

### **1.1.2 Klinische Prüfungen in den Phasen II b und III**

- ***Sofern in den klinischen Prüfungen der Phasen IIb und III vorgesehen ist, in der EU zugelassene Arzneimittel als Prüfpräparate außerhalb der Zulassungsbedingungen (Indikation, Dosisbereich, Behandlungsdauer, Darreichungsform oder Anwendungsart) zu untersuchen, ist die als vereinfachtes IMPD vorgelegte SmPC ggf. durch zusammenfassende Berichte zu Ergebnissen***
- ***aus vorher durchgeführten klinischen Prüfungen***
  - ***oder anderem klinischen Erkenntnismaterial zu Wirkungen und Risiken***
- zu ergänzen.***

**3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**  
**IMPD – V. Anforderungen an die klinische Dokumentation**

**Anlagen V /1-2 zu Abschnitt V**  
**Anlage V/2**

**2. Klinische Unterlagen zum Genehmigungsantrag**

**Erläuterungen zu den Vorgaben der**

**Detailed guidance for 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 (ENTR/CT 1, Anhang 4, Common technical document headings for clinical data).**

**3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**  
**V. Anforderungen an die klinische Dokumentation**

**Anlagen 1-2 zu Abschnitt V**  
**Anlage V/2**

**2.1 Klinische Pharmakodynamik**

**2.1.1 Kurze Zusammenfassung**

**2.1.2 Primäre Pharmakodynamik inklusive Mechanismus der primären Wirkung**

**2.1.3 Sekundäre pharmakodynamische Wirkungen**

**2.1.4 Pharmakodynamische Wechselwirkungen**

**3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**  
**IMPD – V. Anforderungen an die klinische Dokumentation**

**Anlagen 1-2 zu Abschnitt V**

**Anlage V/2**

**2.2 Klinische Pharmakokinetik**

**2.2.1 Kurze Zusammenfassung**

**2.2.2 Resorption**

**2.2.3 Verteilung**

**2.2.4 Elimination**

**2.2.5 Pharmakokinetik aktiver Metaboliten**

**2.2.6 Plasmakonzentrations-Wirkungs-Beziehungen**

**2.2.7 Dosisabhängigkeit und zeitlicher Verlauf**

**2.2.8 Pharmakokinetik bei speziellen Patientenpopulationen**

**2.2.9 Pharmakokinetische Interaktionen**

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

#### **V. Anforderungen an die klinische Dokumentation**

#### **Anlagen 1-2 zu Abschnitt V**

#### **Anlage V/2**

## **2.2 Klinische Pharmakokinetik**

- **Die klinischen Prüfungen zur Pharmakokinetik sollten unter Berücksichtigung der**  
*Note for guidance on pharmacokinetic studies in man (EudraLex 3CC3A)*  
**durchgeführt werden.**
- **Bei Untersuchungen zu Plasmakonzentrations-Wirkungs-Beziehungen, zur Dosisabhängigkeit sowie zum zeitlichen Verlauf der Pharmakokinetik sollte zusätzlich die**  
*Note for guidance on dose response information to support product authorisation (CPMP/ICH/378/95)*  
**beachtet werden.**

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

#### **IMPD – V. Anforderungen an die klinische Dokumentation**

#### **Anlagen 1-2 zu Abschnitt V**

#### **Anlage V/2**

#### **2.2 Klinische Pharmakokinetik**

#### **2.2.1 Kurze Zusammenfassung**

- **Die verwendete *bioanalytische Methode* und ihre Eignung sollte analog zu Abschnitt IV 2 Absatz 2.1 hinsichtlich Spezifität, Richtigkeit, Reproduzierbarkeit und Nachweisgrenzen kurz beschrieben werden.**
- **Die Ergebnisse zur Pharmakokinetik an gesunden Probanden bzw. Patienten sollten entsprechend der Vorgaben unter Abschnitt IV 2 Absätze 2.2 bis 2.5 sowie Abschnitt V 2 Absatz 2.1.1 tabellarisch dargestellt werden.**

**3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**  
**IMPD – V. Anforderungen an die klinische Dokumentation**

**Anlagen 1-2 zu Abschnitt V**  
**Anlage V/2**

**2.2 Klinische Pharmakokinetik**

**2.2.2 Resorption**

**2.2.3 Distribution**

**2.2.4 Elimination**

**2.2.4.1 Metabolismus**

**2.2.4.2 Ausscheidung**

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

#### **IMPD – V. Anforderungen an die klinische Dokumentation**

#### **Anlagen 1-2 zu Abschnitt V**

#### **Anlage V/2**

### **2.2 Klinische Pharmakokinetik**

#### **2.2.3 Verteilung**

- **Ergebnisse zur Verteilung der Prüfsubstanz und seiner Metabolite im menschlichen Organismus (z.B. Bindung an korpuskulären Blutbestandteile und die Plasmaproteine) sollten für den in der klinischen Prüfung vorgesehenen Dosisbereich tabellarisch dargestellt und bewertet werden.**
- **Soweit relevant und verfügbar, sollten Ergebnisse aus Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren kurz zusammengefasst und bewertet werden.**

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

#### **IMPD – V. Anforderungen an die klinische Dokumentation**

#### **Anlagen 1-2 zu Abschnitt V**

#### **Anlage V/2**

### **2.2 Klinische Pharmakokinetik**

#### **2.2.5 Pharmakokinetik von aktiven Metaboliten**

#### **2.2.6 Dosisabhängigkeit und zeitlicher Verlauf (nach einmaliger Anwendung und, sofern angebracht, im steady state)**

#### **2.1.6 Plasmakonzentrations-Wirkungs-Beziehungen**

#### **2.2.7 Pharmakokinetik bei speziellen Patientenpopulationen**

#### **2.2.8 Pharmakokinetische Interaktionen**

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

#### **IMPD – V. Anforderungen an die klinische Dokumentation**

#### **Anlagen 1-2 zu Abschnitt V**

#### **Anlage V/3**

### **2.3 Übersicht zur Anwendung am Menschen**

#### **2.3.1 Kurze Zusammenfassung**

- **Alle klinischen Prüfungen an Patienten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit sollten entsprechend der Vorgaben unter Abschnitt V Absatz 2.1 tabellarisch dargestellt werden.**

#### **2.3.2 Übersicht zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit**

- **Die Übersichten zur Unbedenklichkeit bzw. Wirksamkeit sollten unter Berücksichtigung der zum Zeitpunkt der Antragstellung verfügbaren Informationen zum Prüfpräparat erstellt werden.**
- **Sofern Ergebnisse zur Unbedenklichkeit bzw. Wirksamkeit aus verschiedenen klinischen Prüfungen bzw. Anwendungen außerhalb von klinischen Prüfungen deutlich von einander abweichen oder sich widersprechen, sollten diese Daten kritisch diskutiert und bewertet werden.**

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

#### **Nr. 11. f) IMPD – V. Anforderungen an die klinische Dokumentation**

#### **Anlage V/3**

#### **2.3 Übersicht zur Anwendung am Menschen**

##### **2.3.2.1 Übersicht zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit**

- **Die Übersicht zur Unbedenklichkeit sollte tabellarische Zusammenfassungen in Abhängigkeit von der Phase der klinischen Prüfung wie sie unter V 1.1 und V 1.2 dargestellt werden.**
- **Für Studien der Phase IV entfällt die Einreichung tabellarischer Zusammenfassung wie unter V 1.1.3 dargestellt.**
- **Eine tabellarische Übersicht der häufigen unerwünschten Ereignisse sowie der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sollte in Abhängigkeit von den verschiedenen Dosierungen und der Vergleichsmedikation sowie nach Organsystemen und der Angabe des preferred terms unter Verwendung der MedDRA<sup>1</sup> Terminologie präsentiert werden.**

<sup>1</sup>siehe [http://www.meddramsso.com/NewWeb2003/medra\\_overview/index.htm](http://www.meddramsso.com/NewWeb2003/medra_overview/index.htm)

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

#### **IMPD – V. Anforderungen an die klinische Dokumentation**

#### **Anlage V/3**

#### **2.3 Übersicht zur Anwendung am Menschen**

##### **2.3.2.1 Übersicht zur Unbedenklichkeit**

➤ **Die Bewertung der Daten zur *Unbedenklichkeit* sollte im Vergleich zu den untersuchten Vergleichsmedikationen (inkl. Placebo) und - sofern angebracht und ausreichende Daten verfügbar sind - unter Berücksichtigung folgender Punkte erfolgen:**

- |  |   |
|--|---|
| a) Schweregrad,  | i) Begleitmedikation bzw. -erkrankungen,      |
| b) zeitlicher Verlauf,                                       | j) Plasmakonzentrationen,                     |
| c) Reversibilität,   | k) Überdosierungen,                           |
| d) Dosis und Dosierungsschema,                               | l) Toleranzentwicklung,                       |
| e) Kausalität,   | m) Entzugssymptome und Rebound-<br>phänomene, |
| f) Dauer der Behandlung,                                     | n) genetische Besonderheiten.                 |
| g) Gesamtdosis,  |   |
| h) demographische Eigenschaften<br>(Alter, Geschlecht etc.), |   |

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

#### **IMPD – V. Anforderungen an die klinische Dokumentation**

#### **Anlage V/3**

#### **2.3 Übersicht zur Anwendung am Menschen**

##### **2.3.2.1 Übersicht zur Unbedenklichkeit**

➤ **Relevante quantitative Angaben zur *Wirksamkeit* des Prüfpräparates (inklusive untersuchter Vergleichspräparate) sollten, sofern angebracht, unter Angabe folgender Punkte präsentiert und bewertet werden:**

- |  |   |
|--|---|
| a) Dosisabhängigkeit,  | i) Validität der untersuchten Endprodukte (Surrogatparameter) |
| b) Wirkungsstärke,   | j) Begleittherapie  |
| c) Zeitlicher Verlauf der Wirkung,   | k) besondere Studienpopulation                                |
| d) Reversibilität der Wirkung,   | l) geschlechtsspezifische Unterschiede                        |
| e) zugrundeliegender Mechanismus,  | m) genetische Besonderheiten                                  |
| f) Ggf. Dosis bzw. Exposition, bei denen die Effekte auftreten, in Relation zu den tierexperimentellen Befunden, |   |
| g) Häufigkeitsraten von 'respondern'   |   |

### ***3. Bekanntmachung des BfArM/PEI***

## ***C. Genehmigungsantrag vor Beginn***

### ***IMPD***

#### ***g) Zusammenfassende Nutzen-Risiko- Bewertung***

### 3. Bekanntmachung des BfArM/PEI

#### II. Verzeichnis der vom Sponsor mit dem Genehmigungsantrag einzureichenden Dokumentation

II./	Informationen zum/zu den Prüfpräparaten	Anforderungen	Sprache	AMG	GCP-V
11.	<b>Dossier zu Prüfpräparat (Investigational Medicinal Product Dossier, 'IMPD')</b>				
	<i>b) Unterlagen zu den pharmakologisch-toxikologischen Prüfungen</i>			§ 40 (1) Satz 3 Nr.6, 7; §42 (1) Satz 8; §42 (2) Satz 2	§ 7 (4) Nr. 1 b)
	<i>f) Unterlagen zu früheren Zeitpunkten durchgeführten klinischen Prüfungen</i>			§42 (1) Satz 8; §42 (2) Satz 2	§ 7 (4) Nr. 1 f)
	<b><u>g) Zusammenfassende Nutzen-Risiko-Bewertung</u></b>			§42 (1) Satz 8	§ 7 (4) Nr. 1 g)
13.	<b>Prüfpräparate, die gentechnisch veränderte Organismen enthalten</b>	<i>Unterlagen nach § 7 (4) Nr. 3 GCP-V</i>		/	§ 7 (4) Nr. 3

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

#### **11. g) IMPD – Zusammenfassende Nutzen-Risiko-Bewertung**

***Entsprechend der Leitlinie ENTR/CT 1 Abschnitt 4.1.6.1.4 sollten in einer integrierten Zusammenfassung alle berichteten Daten aus präklinischen und klinischen Untersuchungen im Hinblick auf***

- ***den zu erwartenden Nutzen***
- ***und das potentielle Risiko für die Studienteilnehmer***

***kritisch analysiert und zusammengefasst bewertet werden.***

### 3. Bekanntmachung des BfArM / PEI IMPD – Zusammenfassende Nutzen-Risiko-Bewertung

**Die zusammenfassende Nutzen-Risiko-Bewertung sollte ... unter Berücksichtigung u.a. folgender Aspekte durchgeführt werden:**

- a) Die **vorgesehene Exposition** der Studienteilnehmer mit dem Prüfpräparat und seiner Metabolite (Dosierung bzw. Plasmakonzentrationen) in Relation zu den Expositionen, bei denen relevante Effekte in den präklinischen und klinischen Untersuchungen zur Pharmakodynamik, Toxikologie sowie Wirksamkeit und Verträglichkeit ermittelt wurden (einschließlich der Angabe von Sicherheits-faktoren, sofern angebracht);
- b) **Dosis-/Wirkungsbeziehungen** und **Dosis-/Toxizitätsbeziehungen** sowie optimale Dosierungsbereiche einschließlich der Rationale für die in der beantragten klinischen Prüfung vorgesehenen Dosierungen;
- c) **Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in besonderen Populationen** (z. B. Geschlecht, Alter, Kinder, Organfunktion, Erkrankungen, genetische Polymorphismen);

### 3. Bekanntmachung des BfArM / PEI

#### 11. g) IMPD – Zusammenfassende Nutzen-Risiko-Bewertung

- d) *Ergebnisse aus Untersuchungen von **Wechselwirkungen** mit anderen Wirkstoffen im Hinblick auf die in der beantragten klinischen Prüfung für die Studienpopulation vorgesehenen oder erwarteten Begleitmedikation-en;*
- e) *notwendige **Überwachung** von Parametern in der beantragten klinischen Prüfung anhand des Kenntnisstandes zu möglichen Risiken für die Studienteilnehmer;*
- f) ***vorgesehene Maßnahmen und Kriterien für einen ggf. erforderlich werdenden vorzeitigen Abbruch** oder eine **Unterbrechung** der klinischen Prüfung.*

*Bei **biologisch** oder **biotechnologisch hergestellten AM** sind zum Teil zusätzliche bzw. andere Prüfparameter zur Nutzen-Risiko-Bewertung z.B. Virus-sicherheit, Persistenz der Protektion, Dauer der Genexpression, Abwesenheit des Keimbahngentransfers etc. zu berücksichtigen.*

### ***3. Bekanntmachung des BfArM / PEI – Abschnitt VII***

#### ***D. Anzeigepflicht nachträglicher Änderungen, genehmigungspflichtige***

## **D) Nachträgliche Änderungen**

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI – Abschnitt VII**

**Änderung oder Ergänzungen nach Erteilung der Genehmigung sind nach § 10 Abs. 1 GCP-V dann von der zuständigen Bundesoberbehörde genehmigungspflichtig, wenn sie 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 der Gesundheit nicht betroffener Personen und die Umwelt zu verändern.**

## **D) Nachträgliche Änderungen**

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI – Abschnitt VII**

**Änderungen, die nur von Seiten der *zuständigen Ethik-Kommission* genehmigungspflichtig sind, sind der zuständigen Bundesoberbehörde dennoch anzuzeigen.**

**Für den Antrag auf Genehmigung einer nachträglichen Änderungen ist das Formblatt des Annex 2 der Leitlinie ENTR/CT 1 zu verwenden (s. Formblätter - Anhang 2).**

## ***L. VI. Nachträgliche Änderungen***

### ***3. Bekanntmachung des BfArM / PEI – Abschnitt VII***

#### ***1. Nachträgliche Änderungen der Angaben zur pharmazeutischen Qualität***

***ggf. anzeigepflichtig***

ENTR/CT 1 Anhang 5	Relevanz für Qualität/Sicherheit?			Beispiele
Änderungen zur Qualität	Ja	Möglich	Genehmigung nicht erforderlich	Genehmigung erforderlich
Import des Prüfpräparates		●		Änderung der importierenden Betriebsstätte
Name oder Code des Prüfpräparates		●		Wechsel von Firmencode auf INN oder Handelsnamen in laufender Studie (Änderung der Beschriftung)
Primärpackmittel		●	Wechsel zwischen Packmitteln, die als mögliche Alternativen im IMPD beantragt wurden (z.B. Blister → HDPE-Flasche)	Einführung eines neuen Packmittels
Wirkstoffhersteller	●		Verschiedene Produktionsstätten innerhalb einer Firma bei <u>unveränderter</u> Spezifikation	Wechsel zu anderem / neuen Hersteller
Herstellungsverfahren des Wirkstoffes		●	Änderungen in der Synthese der frühen Stufen (vor GMP Starting Material) Modifikation der Prozess-parameter (gleiches Verfahren, gleiche Reagenzien) Scale-Up	Andere Syntheseroute (final steps) Auftreten neuer / zusätzlicher Verunreinigungen <sup>[1]</sup> Erweiterung der Akzeptanzkriterien Änderung der physikalisch-chemischen Eigenschaften mit Einfluss auf die Qualität des Prüfpräparates (z.B. Partikel-größen-verteilung, Polymorphie etc.) Änderungen im Herstellungsverfahren pflanzlicher Stoffe oder Zubereitungen
Wirkstoffspezifikation		●		Erweiterung der Akzeptanzkriterien Streichung von Prüfpunkten

ENTR/CT 1 Anhang 5	Relevanz für Qualität/Sicherheit?			Beispiele
Änderungen zur Qualität	Ja	Mög- lich	Genehmigung nicht erforderlich	Genehmigung erforderlich
Herstellungsver- fahren des Prüfpräparates		●	Modifizierung der Prozessparameter (gleiches Herstellprinzip) Scale-Up	Signifikante Änderungen des Herstellungsverfahrens (z.B. Trockenkompaktierung → Feuchtgranulierung, konventionelle Granulierung → Wirbelschichtgranulierung)
Spezifikation des Prüfpräparates		●		Erweiterung der Akzeptanzkriterien mit möglicher klinischer Relevanz, z.B. Änderung der Härte bei gleichzeitigem Einfluss auf Zerfallszeit und/oder in vitro-Wirkstofffreisetzung Streichung von Prüfpunkten
Spezifikation von Hilfsstoffen mit potentiellm Ein- fluss auf die Pro- dukteigenschaften	●			z.B. Änderung der Partikelgrößenverteilung mit Einfluss auf die in vitro-Wirkstofffreisetzung
Verwendbarkeits- frist einschließlich Anbruchstabilität		●	Verlängerung der Verwendbarkeitsfrist, Ausweitung der Lagerungsbedingungen auf Basis zusätzlicher Daten bei unveränderter Laufzeitspezifikation	Verkürzung der Verwendbarkeitsfrist, Einengung der Lagerungsbedingungen

ENTR/CT 1 Anhang 5	Relevanz für Qualität/Sicherheit?			Beispiele
Änderungen zur Qualität	Ja	Mög- lich	Genehmigung nicht erforderlich	Genehmigung erforderlich
Signifikante Änderung der Formulierung	●		Qualitativ gleiche aber quantitativ unterschiedliche Zusammensetzung der Tablettenlackierung bei nicht-funktionalen Überzügen andere Form der IR-Tablette	geänderte Zusammensetzung (einschließlich Austausch von Hilfsstoffen gegen funktionsgleiche Alternativen; z.B. anderes Sprengmittel)
Prüfverfahren für den Wirkstoff		●	Variation der Methode im Rahmen der Angaben des IMPD Neue <u>Analysenbedingungen</u> sind validiert und liefern gleichwertige oder bessere Validierungsergebnisse	Einsatz anderer <u>Analysenverfahren</u> (z.B. NIR anstelle von HPLC)
Prüfverfahren für das Prüfpräparat		●		
Prüfverfahren nicht- monographierter Hilfsstoffe		●		

ENTR/CT 1 Anhang 5	Relevanz für Qualität/Sicherheit?			Beispiele
Änderungen zur Qualität	Ja	Möglich	Genehmigung nicht erforderlich	Genehmigung erforderlich
Import des Prüfpräparates		●		Änderung der importierenden Betriebsstätte
Name oder Code des Prüfpräparates		●		Wechsel von Firmencode auf INN oder Handelsnamen in laufender Studie (Änderung der Beschriftung)
Primärpackmittel		●	Wechsel zwischen Packmitteln, die als mögliche Alternativen im IMPD beantragt wurden (z.B. Blister → HDPE-Flasche)	Einführung eines neuen Packmittels
Wirkstoffhersteller	●		Verschiedene Produktionsstätten innerhalb einer Firma bei <u>unveränderter</u> Spezifikation	Wechsel zu anderem / neuen Hersteller
Herstellungsverfahren des Wirkstoffes		●	Änderungen in der Synthese der frühen Stufen (vor GMP Starting Material) Modifikation der Prozess-parameter (gleiches Verfahren, gleiche Reagenzien) Scale-Up	Andere Syntheseroute (final steps) Auftreten neuer / zusätzlicher Verunreinigungen <sup>[1]</sup> Erweiterung der Akzeptanzkriterien Änderung der physikalisch-chemischen Eigenschaften mit Einfluss auf die Qualität des Prüfpräparates (z.B. Partikel-größen-verteilung, Polymorphie etc.) Änderungen im Herstellungsverfahren pflanzlicher Stoffe oder Zubereitungen
Wirkstoffspezifikation		●		Erweiterung der Akzeptanzkriterien Streichung von Prüfpunkten

ENTR/CT 1 Anhang 5	Relevanz für Qualität/Sicherheit?			Beispiele
Änderungen zur Qualität	Ja	Mög- lich	Genehmigung nicht erforderlich	Genehmigung erforderlich
Herstellungsver- fahren des Prüfpräparates		●	Modifizierung der Prozessparameter (gleiches Herstellprinzip) Scale-Up	Signifikante Änderungen des Herstellungsverfahrens (z.B. Trockenkompaktierung → Feuchtgranulierung, konventionelle Granulierung → Wirbelschichtgranulierung)
Spezifikation des Prüfpräparates		●		Erweiterung der Akzeptanzkriterien mit möglicher klinischer Relevanz, z.B. Änderung der Härte bei gleichzeitigem Einfluss auf Zerfallszeit und/oder in vitro-Wirkstofffreisetzung Streichung von Prüfpunkten
Spezifikation von Hilfsstoffen mit potentielllem Einfluss auf die Produkteigenschaften	●			z.B. Änderung der Partikelgrößenverteilung mit Einfluss auf die in vitro-Wirkstofffreisetzung
Verwendbarkeitsfrist einschließlich Anbruchstabilität		●	Verlängerung der Verwendbarkeitsfrist, Ausweitung der Lagerungsbedingungen auf Basis zusätzlicher Daten bei unveränderter Laufzeitspezifikation	Verkürzung der Verwendbarkeitsfrist, Einengung der Lagerungsbedingungen

ENTR/CT 1 Anhang 5	Relevanz für Qualität/Sicherheit?			Beispiele
Änderungen zur Qualität	Ja	Mög- lich	Genehmigung nicht erforderlich	Genehmigung erforderlich
Signifikante Änderung der Formulierung	●		Qualitativ gleiche aber quantitativ unterschiedliche Zusammensetzung der Tablettenlackierung bei nicht-funktionalen Überzügen andere Form der IR-Tablette	geänderte Zusammensetzung (einschließlich Austausch von Hilfsstoffen gegen funktionsgleiche Alternativen; z.B. anderes Sprengmittel)
Prüfverfahren für den Wirkstoff		●	Variation der Methode im Rahmen der Angaben des IMPD Neue <u>Analysenbedingungen</u> sind validiert und liefern gleichwertige oder bessere Validierungsergebnisse	Einsatz anderer <u>Analysenverfahren</u> (z.B. NIR anstelle von HPLC)
Prüfverfahren für das Prüfpräparat		●		
Prüfverfahren nicht- monographierter Hilfsstoffe		●		

## **D) Nachträgliche Änderungen**

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI – Abschnitt VII**

#### **2. Nachträgliche Änderungen der Angaben zu präklinischen Untersuchungen**

- a) sicherheitsrelevante Ergebnisse aus neuen präklinischen Untersuchungen,**
- b) sicherheitsrelevante Ergebnisse neue Interpretation der Ergebnisse bereits durchgeführter präklinischer Untersuchungen**

## **D) Nachträgliche Änderungen**

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI – Abschnitt VII**

#### **3. Nachträgliche Änderungen der Angaben zu klinischen Untersuchungen**

- a) **Sicherheitsrelevante Ergebnisse aus klinischen Prüfungen oder der Anwendung des Prüfpräparates am Menschen,**
- b) **sicherheitsrelevante Ergebnisse neuer klinisch-pharmakologischer Untersuchungen oder neue Interpretation von Daten bereits durchgeführter klinisch-pharmakologischer Untersuchungen,**
- c) **sicherheitsrelevante Ergebnisse neuer klinischer Prüfungen oder neue Interpretation der Ergebnisse bereits durchgeführter klinischer Prüfungen.**

## **D) Nachträgliche Änderungen**

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI – Abschnitt VII**

#### **4. Nachträgliche Änderungen des Prüfplans**

- a) **Studiendesign,**
- b) **Ein- bzw. Ausschlusskriterien,**
- c) **Wirksamkeitsnachweis,**
- d) **Sicherheitsparameter,**
- e) **Testparameter,**
- f) **Anzahl und Schema der Probennahme,**
- g) **Änderungen der Abbruchkriterien, sowohl für den einzelnen Teilnehmer als auch die gesamte klinische Prüfung,**
- h) **Änderung des im Prüfplan definierten Endes der klinischen Prüfung.**

## **D) Nachträgliche Änderungen**

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI – Abschnitt VII**

#### **5. Nachträgliche Änderungen der Organisation der klinischen Prüfung**

- a) Wechsel des Leiters der klinischen Prüfung in multizentrischen klinischen Prüfungen oder Wechsel des Hauptprüfers in monozentrischen klinischen Prüfungen,**
- b) Wechsel des Sponsors oder dessen Vertreters,**
- c) Wechsel eines beteiligten Auftragsforschungsinstitutes (CRO).**

### ***3. Bekanntmachung des BfArM / PEI - Abschnitt VIII.***

- E) Anzeige der Unterbrechung oder Beendigung einer klinischen Prüfung***
- F) Zusammenfassung des Berichtes über eine klinische Prüfung nach deren Beendigung***

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI - Abschnitt VIII.**

#### **E) Anzeige der Unterbrechung oder Beendigung einer klinischen Prüfung**

**Anzuzeigen sind:**

- a) die Beendigung der klinischen Prüfung in allen Prüfzentren in Deutschland,**
- b) die Beendigung der klinischen Prüfung in allen Prüfzentren weltweit, sobald verfügbar (s. ENTR/CT 1 Abschnitt 4.3.3).**
- c) Die Anzeige zur Beendigung oder Unterbrechung einer klinischen Prüfung sollte die in der Leitlinie ENTR/CT 1 unter Abschnitt 4.3.3 vorgesehenen Angaben enthalten und unter Verwendung des entsprechenden Formblattes (Annex 3 ENTR/CT 1 oder Anhang 3) erfolgen.**

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI - Abschnitt VIII.**

#### **E) Anzeige der Unterbrechung oder Beendigung einer klinischen Prüfung**

- **Das Ende der klinischen Prüfung ist in dem ... einzureichenden Prüfplan zu definieren.**
- **In der Regel wird es das Datum der letzten Visite des letzten in der Prüfung befindlichen Probanden/Patienten im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung beim Prüfarzt sein.**
- **Änderungen dieser Festlegungen sind genehmigungspflichtig.**
- **Die Anzeige hat durch den Sponsor zu erfolgen:**
  - **bei regulärer Beendigung innerhalb von 90 Tagen,**
  - **bei vorzeitiger Beendigung innerhalb von 15 Tagen,**

*Für die Anzeige ist das Formblatt, Anhang 3 zu verwenden (entspricht der engl. Fassung im Annex 3 der Leitlinie ENTR/CT 1).*

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI - Abschnitt VIII.**

#### **E) Anzeige der Unterbrechung oder Beendigung einer klinischen Prüfung**

**Bei vorzeitiger Beendigung sollten folgende Informationen ergänzt werden:**

- a) Gründe für die vorzeitige Beendigung oder Unterbrechung**
- b) Anzahl der Probanden/Patienten, die bis zu diesem Zeitpunkt in die klinische Prüfung einbezogen waren und mit dem/den Prüfpräparaten behandelt wurden,**
- c) vorgeschlagene Maßnahmen bezüglich der Patienten, die zum Zeitpunkt der Beendigung oder der Unterbrechung noch auf die Behandlung eingestellt waren.**

*Das Formblatt im Anhang 3 entspricht der englischen Fassung im Annex 3 der Leitlinie ENTR/CT 1.*

### **3. Bekanntmachung des BfArM / PEI**

#### **VIII. Anzeige der Beendigung einer klinischen Prüfung (Fortsetzung)**

#### **F) Zusammenfassung des Berichts über die klinische Prüfung nach deren Beendigung (§ 13 Abs. 9 GCP-V):**

**Innerhalb eines Jahres nach Beendigung der klinischen Prüfung in allen beteiligten Staaten hat der Sponsor der zuständigen BOB**

- **eine Zusammenfassung des Berichtes über die klinische Prüfung zu übermitteln,**
- **der alle wesentlichen Ergebnisse der klinischen Prüfung abdeckt**

**Dieser Bericht sollte soweit als möglich nach**

*Annex 1 der Note for guidance on structure and content of clinical study reports (CPMP/ICH/137/95)*

**gegliedert sein.**

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

***Vielen Dank für Ihre  
Geduld !***