



UNIVERSITÄT
LEIPZIG

Medizinische Fakultät

SaxoCell Clinics Workshop Klinische Studien mit ATMPs

Klinische Prüfungen mit Arzneimitteln/ATMPs Allgemeiner Überblick: Was ist zu beachten?

Leipzig, 16. März 2023

Dr. rer. nat. Peggy Houben

ZKS Leipzig/Qualitätsmanagement



Zentrum
für Klinische Studien
Leipzig

ische Studien (ZKS)

THEMEN

- **Überblick: Wer genehmigt/überwacht klinische Prüfungen?**
- **Grundvoraussetzung der klinischen Prüfung**
 - Projektkoordination/-management
 - Übernahme der Sponsorfunktion
 - Kostenkalkulation/Vertragsgestaltung
- **Dokumente der Antragstellung**
 - Prüfplan
 - Patienteninformation/Einwilligungserklärung
 - IB/IMPD
 - Validität und Glaubwürdigkeit der erhobenen Daten
- **Antragsverfahren nach Verordnung (EU) 536/2014**
 - CTIS
 - Grundprinzipien der Antragstellung
- **Qualitätsmanagement klinischer Prüfungen**

REGULATORISCHE RAHMENBEDINGUNGEN KLINISCHER STUDIEN

Nürnberger Kodex 1947

Stellungnahme des I. Amerikanischen Militärgerichtshofes über „zulässige medizinische Versuche“

Basis aller Ethik Kodizes

Deklaration von Helsinki

Aktuelle Fassung 2013

ICH Guideline E6 Good Clinical Practice aktuelle Fassung 2017

International Council for Harmonisation of
Technical Requirements for Registration of
Pharmaceuticals for Human Use

EU-Gesetzgebung
EU-VO 536/2014
seit Januar 2022

Nationale Gesetzgebung
**Arzneimittelgesetz
(AMG)**



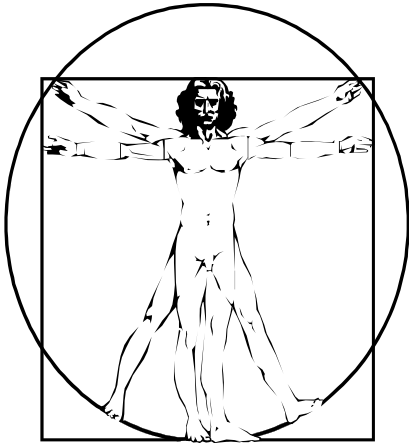
DIN EN ISO 14155: 2021

Clinical investigation of **medical devices**
for human subjects
Good Clinical Practice

EU-Gesetzgebung
EU-VO 2017/745; MDR
seit Mai 2021

Nationale Gesetzgebung
**Medizinprodukteführungsgesetz
(MPDG)**

WOZU GESETZE, RICHTLINIEN UND STANDARDS?



- **Schutz/Sicherheit** der Studienteilnehmer
- **Validität** und **Glaubwürdigkeit** der erhobenen Daten

THEMEN

- **Überblick: Wer genehmigt/überwacht klinische Prüfungen?**
- **Grundvoraussetzung der klinischen Prüfung**
 - Projektkoordination/-management
 - Übernahme der Sponsorfunktion
 - Kostenkalkulation/Vertragsgestaltung
- **Dokumente der Antragstellung**
 - Prüfplan
 - Patienteninformation/Einwilligungserklärung
 - IB/IMPD
 - Validität und Glaubwürdigkeit der erhobenen Daten
- **Antragsverfahren nach Verordnung (EU) 536/2014**
 - CTIS
 - Grundprinzipien der Antragstellung
- **Qualitätsmanagement klinischer Prüfungen**

Wer genehmigt/überwacht klinische Prüfungen in Europa?

BEHÖRDEN INTERNATIONAL – EUROPEAN MEDICINES AGENCY EMA

[Search](#)

- Medicines ▾
- Human regulatory ▾
- Veterinary regulatory ▾
- Committees ▾
- News & events ▾
- Partners & networks ▾
- About us

About us

- What we do
- Who we are
- How we work
- Annual reports and work programmes
- History of EMA
- Careers
- Procurement
- Glossaries
- About this website
- Data protection and privacy
- FAQs
- Contacts

Authorisation of medicines

Crisis preparedness and management

Legal framework

Regulatory science research

What we do [← Share](#)

Table of contents

- [Facilitate development and access to medicines](#)
- [Evaluate applications for marketing authorisation](#)
- [Monitor the safety of medicines across their lifecycle](#)
- [Provide information to healthcare professionals and patients](#)
- [What we don't do](#)

The mission of the European Medicines Agency (EMA) is to foster scientific excellence in the evaluation and supervision of medicines, for the benefit of public and animal health in the European Union (EU).

Behörden national - Bundesoberbehörden



Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte - klassische Arzneimittel
(z.B. chemischer Herkunft)

Sitz: Bonn



Impfstoffe, Antikörper, Zelltherapeutika, **Advanced Medicinal Products (ATMP)** etc.

Sitz: Langen (Hessen)

Behörden national

Landesbehörden



Ethikkommissionen in Deutschland

Standorte der Ethik-Kommissionen



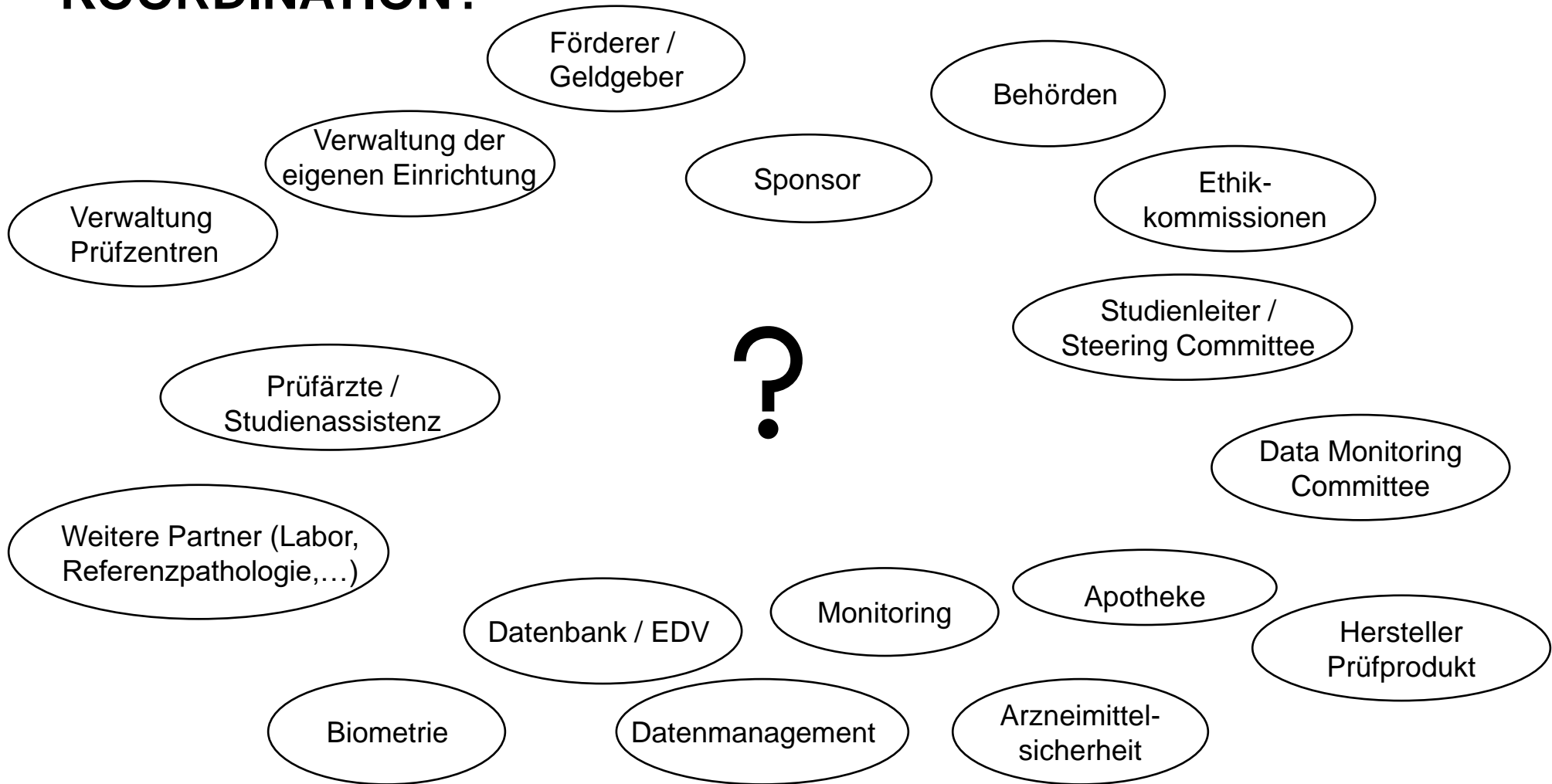
THEMEN

- **Überblick: Wer genehmigt/überwacht klinische Prüfungen?**
- **Grundvoraussetzung der klinischen Prüfung**
 - Projektkoordination/-management
 - Übernahme der Sponsorfunktion
 - Kostenkalkulation/Vertragsgestaltung
- **Dokumente der Antragstellung**
 - Prüfplan
 - Patienteninformation/Einwilligungserklärung
 - IB/IMPD
 - Validität und Glaubwürdigkeit der erhobenen Daten
- **Antragsverfahren nach Verordnung (EU) 536/2014**
 - CTIS
 - Grundprinzipien der Antragstellung
- **Qualitätsmanagement klinischer Prüfungen**

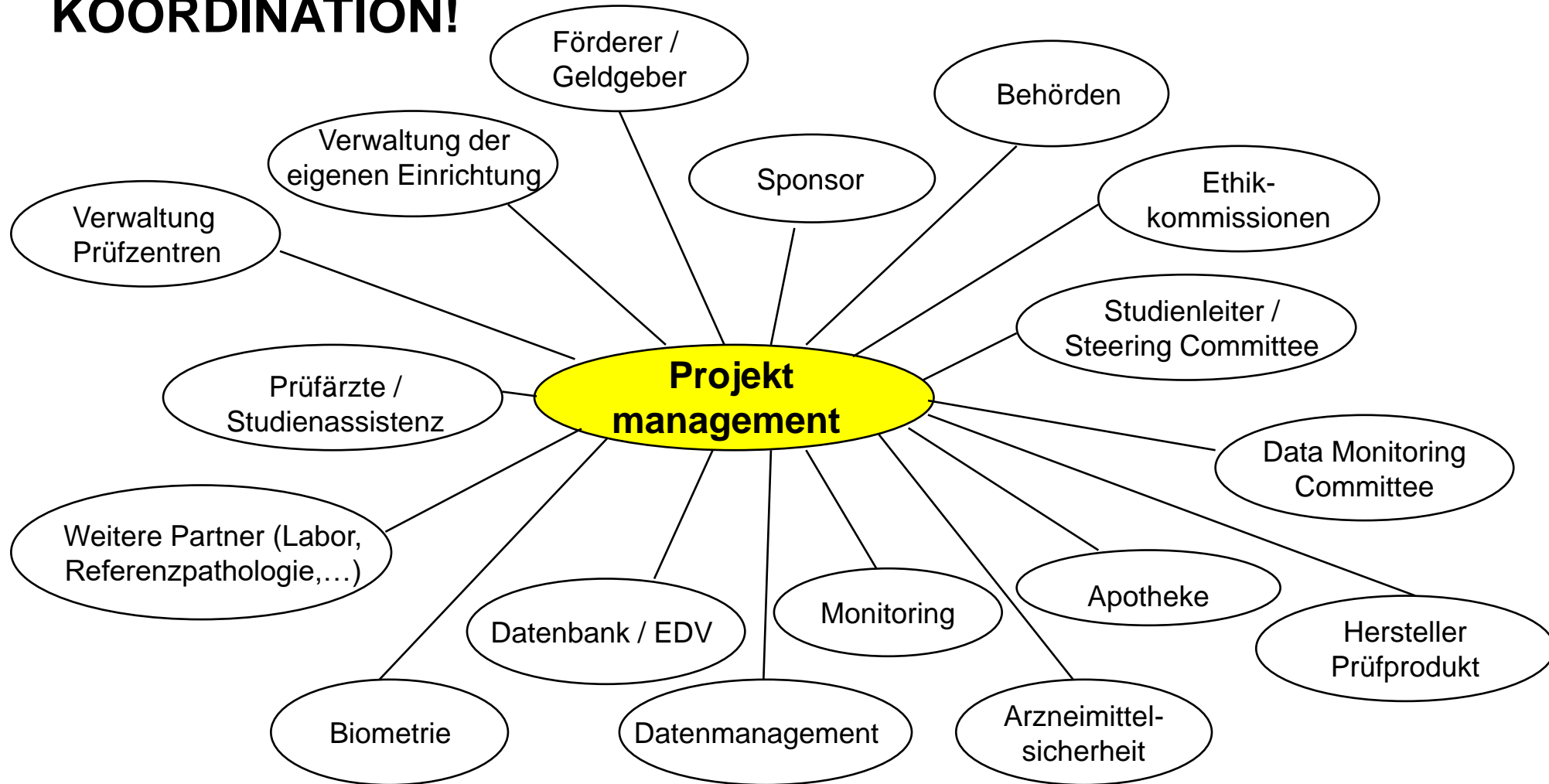
Grundvoraussetzungen für eine klinische Prüfung

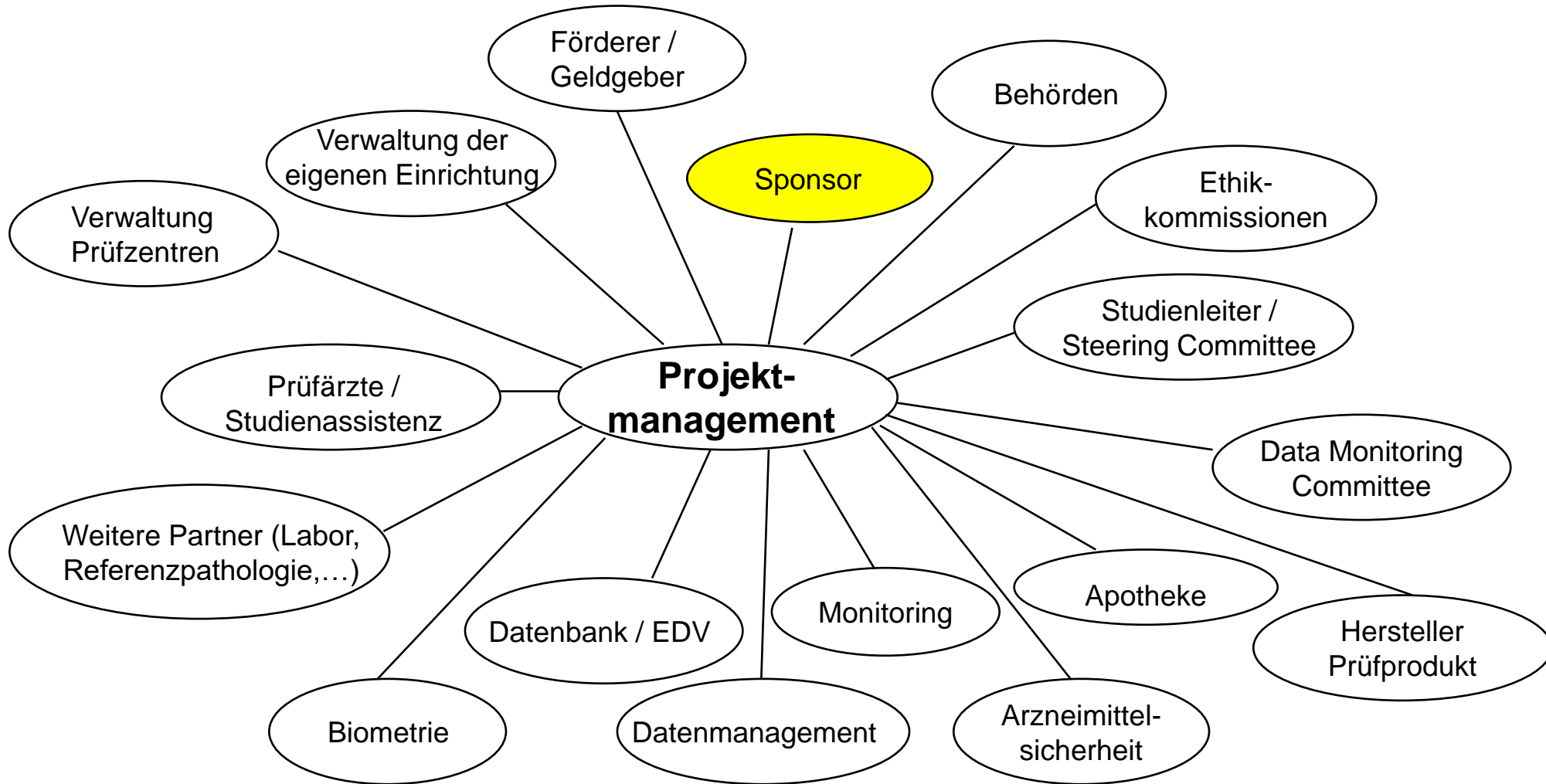
Was ist in der Planungsphase zu beachten/zu tun?

KOORDINATION?



KOORDINATION!





DEFINITION SPONSOR

EU CTR 536/14 Art 2 Abs 2 Nr 14

„**Sponsor** ist eine **Person**, ein **Unternehmen**, eine **Einrichtung** oder eine **Organisation**, die bzw. das die **Verantwortung** für die **Einleitung**, das **Management** und die **Aufstellung der Finanzierung** einer klinischen Prüfung übernimmt“

→ **Sponsor** ist für Durchführung einer klinische Prüfung mit Arzneimitteln **zwingend erforderlich**



WER IST SPONSOR ... ?

Varianten

(1) **Der potentielle Zulassungsinhaber/pharm. Hersteller ...**

(2) **Prüfer (Forscher) als Privatperson** 

(3) **Sponsor- GmbH**

Gegründet z.B. durch **Studiengruppen, Fachgesellschaften, Universitäten ...**

Variante 1 ist, Variante 2 könnte problematisch sein – Haftung

(4) **Auftragsforschungsinstitut (CRO) im Auftrag?**

WER IST SPONSOR ... ?

(5) **Übernahme** der **Sponsorfunktion** durch **Universität** oder **Universitätsklinikum**

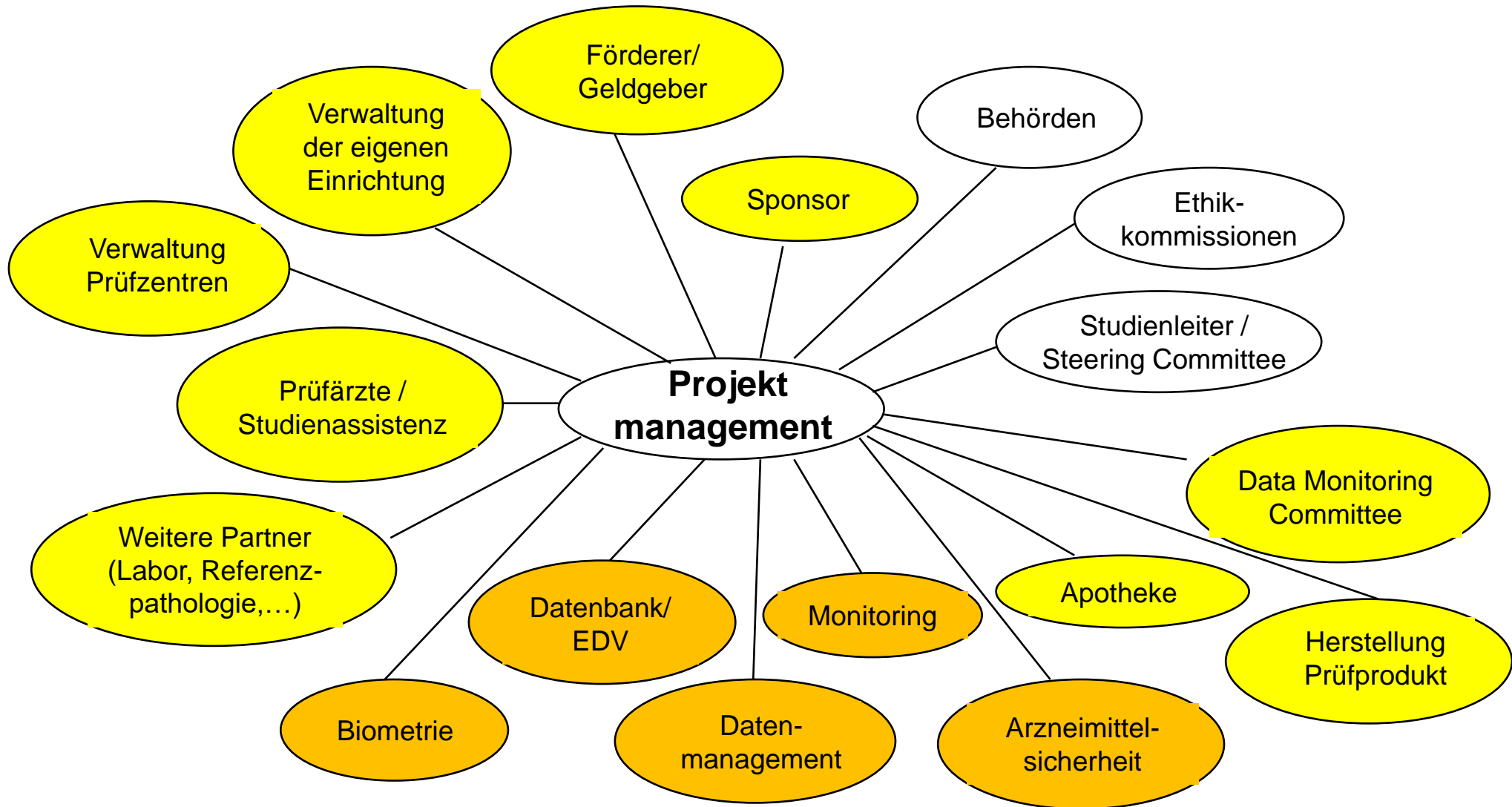
Delegierung der **Sponsorpflichten** auf **Sponsorbevollmächtigten**

- Angestellter der Einrichtung und i.d.R. die Studienleitung
- vertritt Sponsor im Innen- und Außenverhältnis
- evtl. vertragliche Einbindung weiterer Partner
- erfordert vertragliches Regelwerk mit Aufgabenzuweisung für jeden Vertragspartner

Überwachungsverantwortung bleibt beim Sponsor!
Sponsor-Qualitätsmanagement

WER MACHT WAS?

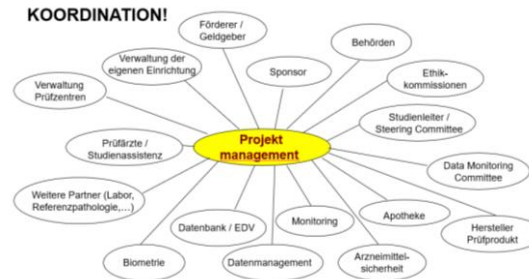
**KOSTENKALKULATION/
BEAUFTRAGUNG/
VERTRAGSGESTALTUNG**



WER MACHT WAS?

z. B. geeignete CRO oder ZKS/KKS

- **Projektmanagement**



- **Biometrie**

- **Datenbankerstellung/Maintenance (validierte DB!)**

- **Datenmanagement**

- **Prüfprodukt Herstellung/Logistik**

- **Überwachung (klinisches Monitoring/Auditing) der Prüfstellen/ eingebundenen Einrichtungen**

- **Arzneimittelsicherheit (Erfassung/Bewertung/Meldung safety events)**

- **Qualitätsmanagement**

WER MACHT WAS?

weitere einzubindende Einrichtungen:

- **Hersteller Prüfpräparate** (sofern \neq Sponsor)
- Referenzeinrichtungen (Labor, Bildgebung etc.)
- geeignete Prüfstellen
- Data Monitoring Committee (DMC)
- ...

WAS KOSTET DAS?

- **fundierte Kostenkalkulation**
- **finanzielle Ressourcen**



KOSTENKOMPONENTEN

Personal (Zeit x Stundensatz)

- Aufträge an Dritte
- **Prüferhonorar**
- **Reisemittel**
- Prüfertreffen, sonstige Treffen
- Honorare
- **Versicherung**
- **Gebühren**
- Investitionen

- Nicht vergessen:
 - **Umsatzsteuer**
 - **Gemeinkosten** Einrichtung

Sachkosten

- ggf. Prüfpräparate oder –
produkte
- Referenzeinrichtungen
- Diagnostische Maßnahmen
- Versand Materialproben/
Versandmaterial
- Lagerungs-/Transportkosten
- Druck- und Materialkosten
- Lizenzkosten Software
- ...

KOSTENKALKULATION

| 17 | Task | Costs |
|----|--|--------------------|
| 18 | Clinical Project Management | 105.469 € |
| 19 | Project management | 347.389 € |
| 20 | Trial data base set up and maintenance | 76.131 € |
| 21 | Data management | 142.198 € |
| 22 | Biometry | 90.906 € |
| 23 | Safety management | 121.039 € |
| 24 | Monitoring | 342.508 € |
| 25 | Quality management | 15.679 € |
| 26 | Case payment | 1.456.025 € |
| 27 | Trial committees | - € |
| 28 | Investigator meeting | 38.000 € |
| 29 | Travel monitoring | 65.250 € |
| 30 | Further travel | - € |
| 31 | Patient travel | 42.600 € |
| 32 | Consumables | 8.100 € |
| 33 | License for ECD System | 24.000 € |
| 34 | Trial drug - costs central pharmacy | 91.500 € |
| 35 | Trial drug - costs local pharmacies | 532.549 € |
| 36 | Reference centers | 38.808 € |
| 37 | Collateral research | - € |
| 38 | Biobank | 198.898 € |
| 39 | Insurance | 68.130 € |
| 40 | Fees ethics committees | 135.000 € |
| 41 | Fees competent authority | 51.296 € |
| 42 | Publications | 2.000 € |
| 43 | Medical faculty - sponsor costs | 998.368 € |
| 44 | TOTAL | 4.991.841 € |
| 45 | Note: the prices do not include VAT (currently 19%) | |
| 46 | | 3.993.473 € |

VERTRÄGE

- **CAVE:** Vertragsverhandlungen oft **langwierig und komplex** (juristisches Know-How ist unbedingt gefragt)
- **Dienstwege** sind einzuhalten
- Nötig für
 - **Auftragsforschungsinstitute**
 - **Prüfzentren**
 - **Hersteller**
 - **Referenzeinrichtungen**
 - **Mitglieder Data Monitoring Committee**
 - **weitere Kooperationspartner**
 - **Förderer (kommerziell)**
 - ...



FESTLEGUNG DER VERANTWORTLICHKEITEN

Task Allocation List

| Trial stage / Activity ¹ | ZKS Leipzig | Sponsor | Partner X e.g. trial sites | Partner Y e.g. <u>manu- facturer</u> | Partner Z e. g. labora- tory |
|---|----------------|---------|-------------------------------------|---|---|
| <i>Project management</i> | | | | | |
| Trial design | | | | | |
| Internal agreements (Leipzig University) | | | | | |
| Coordination of offers regarding subject insurance | | | | | |
| Contracting subject insurance | | | | | |
| Recruitment of trial sites | | | | | |
| Preparation of the trial protocol | | | | | |
| Preparation of amendments to the trial protocol ² | | | | | |
| Risk analysis | | | | | |
| Preparation of patient informed consent (<i>master version in English</i>) | | | | | |
| Preparation of amendments to the patient informed consent ² (<i>master version in English</i>) | | | | | |
| <i>Preparation/translation and adaptation of patient informed consent (national version in native language)</i> | | | | | |
| <i>Preparation/translation and adaptation of patient informed consent following amendments to the PIC (national version in native language)²</i> | | | | | |
| Development/layout (e)CRF | | | | | |
| Print out (e)CRF | | | | | |
| Preparation of manuals and other documents related to the main tasks guided by the responsible partner | | | | | |
| Reproduction/print of all necessary documents (<i>i. a specify</i>) | | | | | |
| Preparation of central trial application | | | | | |

THEMEN

- **Überblick: Wer genehmigt/überwacht klinische Prüfungen?**
- **Grundvoraussetzung der klinischen Prüfung**
 - Projektkoordination/-management
 - Übernahme der Sponsorfunktion
 - Kostenkalkulation/Vertragsgestaltung
- **Dokumente der Antragstellung**
 - Prüfplan
 - Patienteninformation/Einwilligungserklärung
 - IB/IMPD
 - Validität und Glaubwürdigkeit der erhobenen Daten
- **Antragsverfahren nach Verordnung (EU) 536/2014**
 - CTIS
 - Grundprinzipien der Antragstellung
- **Qualitätsmanagement klinischer Prüfungen**

Grundvoraussetzungen für eine klinische Prüfung

Essentielle Dokumente

DOKUMENTE DER ANTRAGSTELLUNG

siehe EU-Verordnung 536/2014 Anhang I

- Anschreiben
- Antragsdossier
- **Prüfplan**
- **Patienteninformation/Einwilligungserklärung**
- **IB/Fachinformation**
- **Prüfpräparate Dossier/**
- **Kennzeichnung Prüfpräparate (Anhang VI EU VO)**
- Beschreibung Prüfstelle/Qualifikationsnachweise Prüfer
- Nachweis Probandenversicherung
- Muster Prüfzentrumsvertrag
- Nachweis Finanzierung
- Datenschutzerklärung Sponsor
- etc.

Public Health

[European Commission](#) > [Public Health](#) > [Medicinal products](#) > [Eudralex](#) > [EudraLex - Volume 10](#)

EudraLex - Volume 10 - Clinical trials guidelines

PAGE CONTENTS

[Set of documents applicable to clinical trials authorised under Regulation EU No 536/2014](#)

[Set of documents applicable to clinical trials authorised under Directive 2001/20/EC](#)

[Latest updates](#)

[Documents](#)

Volume 10 of the publication "The rules governing medicinal products in the European Union" contains guidance documents applying to clinical trials.

A number of documents in Volume 10 are being revised and updated to bring them in line with the changes required by the Clinical Trials Regulation (EU) No 536/2014. Additionally, new documents were prepared to cover new aspects introduced by the same Regulation.

In order to make a distinction between documents applicable to clinical trials authorised under Directive 2001/20/EC (i.e. the current applicable documents) and documents relevant to clinical trials authorised under Regulation (EU) No 536/2014, these documents will be listed in two separate pages on the Eudralex Volume 10 website.

Until the Clinical Trials Regulation becomes applicable sponsors should follow the documents relevant to the Clinical Trials Directive.

During the transitional period, which will last for a period of 3 years starting from when the Regulation becomes applicable, both sets of documents will apply accordingly and should be referred to respectively according to the legislation under which the Clinical trial is conducted.

At the end of the transitional period all clinical trials shall be conducted under the Regulation and should follow only the set of documents applicable to the Regulation.

Although it is not mandatory, stakeholders are encouraged to take already into consideration a number of aspects that are outlined in the new or updated documents published in the page dedicated to the Clinical Trial Regulation and apply them to those clinical trials authorised under the Directive, to the extent possible and in compatibility with the legal framework of the Directive.

VORGABEN DES ARBEITSKREISES MED. EK



<https://www.akek.de/aktuelle-hinweise/eu-verordnung-536-2014/>

Site Suitability Template

This template may be used by Sponsors of clinical trials as part of the application dossier. A separate document should be completed and submitted for each site.

This template has been developed and endorsed by the EU Clinical Trials Expert Group to comply with Regulation (EU) No. 536/2014 Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use. However, this template is also relevant under Directive 2001/20/EC and may be used in advance of the Regulation applying.

This template was modified by more detailed specifications and help texts by the Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen in Deutschland in joint agreement with the Platform of the Austrian Ethics Committees.

Protocol title:

Protocol Code:

EU trial number:

Trial site name and address:

Principal (or single) investigator: Title, name, contact details

Please provide a written statement on the suitability of the site adapted to the nature and use of the investigational medicinal product.

The trial site appears to be suitable for this trial according to the following description.

Please describe the suitability of the facilities

Spatial / Apparatus Equipment Testing Laboratory / Premises equipment:

- Does the facility have
- Inpatient facilities Yes/No
- Ambulance rooms Yes/No
- Immediate access to ICU Yes/No

Pharmacy / study medication:

Is clarified who is responsible for the study medication and drug accountability?
Yes/No

Clinical chemistry / laboratory:

Grundvoraussetzungen für eine klinische Prüfung

Essentielle Dokumente – Prüfplan

PRÜFPLAN/TRIAL PROTOCOL

Definition ICH Guideline E6 Glossar 1.44:

“A document that describes the

- objective(s),
- design,
- methodology,
- statistical considerations, and
- organization of a trial.

The protocol usually also gives the background and rationale for the trial ...”

Inhalt/Gliederung

- ICH Guideline E6 Kapitel 6
- Verordnung (EU) Anhang I D
- *Zukünftig: ICH Guideline M11: Prüfplan Template*

PRÜFPLAN / STUDIENPROTOKOLL: WOZU?

Verschriftlichung des Ablaufs der Studie

- **Basis für ordnungsgemäße Durchführung** einer klinischen Prüfung
- Inhalte in **Übereinstimmung mit gesetzlichen Bestimmungen**, Good Clinical Practice, Deklaration von Helsinki

„**DAS**“ **zentrale Dokument** einer klinischen Prüfung

- hilft **Fehler** schon in der Planungsphase zu **vermeiden**
- ist **Handlungsanleitung**

➔ Abweichungen vom Protokoll müssen vom Sponsor zur Kenntnis genommen, ggf. genehmigt und dokumentiert werden

PRÜFPLAN ALS HANDLUNGSANLEITUNG

**präzise
eindeutig/konsistent
nachvollziehbar !**



CAVE

Vermeide **Überpräzision!**

Regele **nur das**, was für **die Studie unbedingt notwendig ist!**

Empfehlung vs strikte Vorgabe!

PRÜFPLAN: FÜR WEN?

- Förderer / **Geldgeber**
 - Öffentliche Förderer (DFG/BMBF, Krebshilfe,...)
 - Industrie

Vorbereitung
- **Ethik-Kommission(en)/Behörden**

Genehmigung
- **Studienbeteiligte:** Prüfer, Studienassistenten, Monitore, Datenmanager...

Durchführung
- **Data Monitoring Committee**

Überwachung
- Wissenschaftliche **Öffentlichkeit**

immer...

PRÜFPLAN: WORAUF WIRD GEACHTET?

Wissenschaftliche Begutachtung

- **Hypothese: Klar?** Ausreichend beschrieben? **Evidenzbasiert?**
- **Effektgröße realistisch?**
- **Studiendesign: Geeignet?** **Verzerrungsquellen?** **Kontrollgruppe** angemessen?
- **Primärer Endpunkt: Relevant?** Valide? Ausreichend beschrieben?
- **Machbarkeit?**

PRÜFPLAN: WORAUF WIRD GEACHTET?

(zusätzlich) **Ethikkommissionen**

- **Nutzen-Risiko-Bewertung**
- Patientensicherheit
 - Ein-/**Ausschlusskriterien**
 - Sicherheits**überwachung**
 - Kriterien für **Therapieabbruch**
 - **Belastung** für die Studienteilnehmer
- **Patientenrechte**
 - Einschluss/Einwilligung/Datenschutz/Materialproben

PRÜFPLAN: WORAUF WIRD GEACHTET?

(zusätzlich) **Behörden?**

- Prüfpräparate
 - **Herstellung**/Kennzeichnung
 - Rationale für **Dosierung und Applikation**
 - **Gegenanzeigen? Warnhinweise? Interaktionen?**
 - Begleittherapien

- Arzneimittel-(Patienten-)sicherheit, Umgang/Erfassung/Meldung sicherheitsrelevanter Ereignisse

- ...

Grundvoraussetzungen für eine klinische Prüfung

Essentielle Dokumente

Patienteninformation und Einwilligungserklärung inkl. Informationen zur Datenverarbeitung

PATIENTENINFORMATION: GESETZLICHER HINTERGRUND

- **Deklaration von Helsinki** Version 2013 Kapitel 26
- **ICH E6 (GCP):** Kapitel 4.8 (Inhalt)
- **Verordnung (EU) 536/2014:** Kapitel V Artikel 28 ff
- **AMG:** § 40b

PATIENTENINFORMATION/ EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG

- **Patienteninformation** und **Einwilligungserklärung** inkl. **Datenschutz** und weitere Informationen, die man Patienten aushändigen möchte (inkl. Werbung für die Studienteilnahme) sind grundsätzlich Bestandteil der Antragsunterlagen und müssen von einer **Ethikkommission** **zustimmend bewertet** werden
- **Änderungen** der Patienteninformation und Einwilligungserklärung sind ebenfalls **genehmigungspflichtig!**

PATIENTENINFORMATION/ EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG

Nutze Vorlagen des Arbeitskreises med. Ethikkommissionen:

- <https://www.akek.de/arzneimittelgesetz-amg/>
- <https://www.akek.de/medizinproduktegesetz-mpg/>
-

- ODER ... nutze eTIC

PATIENTENINFORMATION/ EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG



Arbeitskreis Medizinischer
Ethik-Kommissionen

in der Bundesrepublik Deutschland e.V.

Arbeitskreis & Mitglieder

Forschung & Qualität

Patienten & Studienteilnahme

Ethik & Wissenschaft

STARTSEITE > ETIC - ELECTRONIC TOOL FOR INFORMED CONSENT DOCUMENTS

eTIC – electronic Tool for Informed Consent documents



eTIC (*electronic Tool for Informed Consent documents*) ist eine Software, die Wissenschaftlern in ganz Deutschland hilft, allgemein verständliche, ethisch-rechtlich korrekte Unterlagen zur informierten Einwilligung für Studien zu verfassen.

eTIC wird von der Klaus Tschira Stiftung gemeinnützige GmbH finanziert und steht allen Interessierten frei unter <https://etic.med.tum.de> zur Verfügung.

Die Ziele sind:

- Bereitstellung aller notwendigen Inhalte in einer Strukturvorgabe.
- Verwendung von harmonisierten Standardtexten, wo immer möglich.
- Überprüfung der frei zu formulierenden Textpassagen auf Verständlichkeit in Echtzeit, Bereitstellung von Verbesserungsvorschlägen.

[HIER GEHT ES DIREKT ZU ETIC](#)

WEITERE PATIENTENINFORMATIONEN/ EINWILLIGUNGS- ERKLÄRUNGEN

Beachte!

Separate Patienteninformationen/Einwilligungserklärungen für

- **Biobanking als Projekt**
- **Biobanking (zusätzliche Probenahmen als wiss. Begleitprojekt)**
- inkl. Weitergabe von Proben für **andere Forschungsvorhaben**

- **Data Sharing/** sekundäre Datennutzung

siehe hierzu auch **Vorlagen des Arbeitskreises med. Ethikkommissionen**

- <https://www.akek.de/biobanken/>
- <https://www.akek.de/arsneimittelgesetz-amg/>

Grundvoraussetzungen für eine klinische Prüfung

Essentielle Dokumente

**Investigators Brochure/
Dossier Prüfpräparate/
Kennzeichnung Prüfpräparate**

INVESTIGATORS BROCHURE

Definition ICH Guideline E6 Glossar 1.36:

“A compilation of the clinical and nonclinical data on the investigational product(s) which is relevant to the study of the investigational product(s) in human subjects”

Inhalt/Gliederung siehe ICH Guideline E6 Kapitel 7

PRÜFPRÄPARATE DOSSIER

Definition und Inhalt siehe Verordnung (EU) 536/2014 Anhang I G

“The IMPD shall give information on the **quality of any investigational medicinal product**, the **manufacture and control of the investigational medicinal product**, and **data from non-clinical studies** and from its **clinical use.**”

- ✓ Quality data
- ✓ Non-clinical pharmacology and toxicology data
- ✓ Data from previous clinical trials and human experience
- ✓ Overall risk and benefit assessment

PRÜFPRÄPARATE KENNZEICHNUNG

Definition und Inhalt siehe Verordnung (EU) 536/2014 Anhang VI

L 158/72

EN

Official Journal of the European Union

27.5.2014

ANNEX VI

LABELLING OF INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS AND AUXILIARY MEDICINAL PRODUCTS

A. UNAUTHORISED INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS

A.1. General rules

1. The following particulars shall appear on the immediate and the outer packaging:

- (a) name, address and telephone number of the main contact for information on the product, clinical trial and emergency unblinding; this may be the sponsor, contract research organisation or investigator (for the purpose of this Annex this is referred to as the 'main contact');
- (b) the name of the substance and its strength or potency, and in the case of blind clinical trials the name of the substance is to appear with the name of the comparator or placebo on the packaging of both the unauthorised investigational medicinal product and the comparator or placebo;
- (c) pharmaceutical form, route of administration, quantity of dosage units;
- (d) the batch or code number identifying the contents and packaging operation;
- (e) a clinical trial reference code allowing identification of the trial, site, investigator and sponsor if not given elsewhere;
- (f) the subject identification number and/or the treatment number and, where relevant, the visit number;

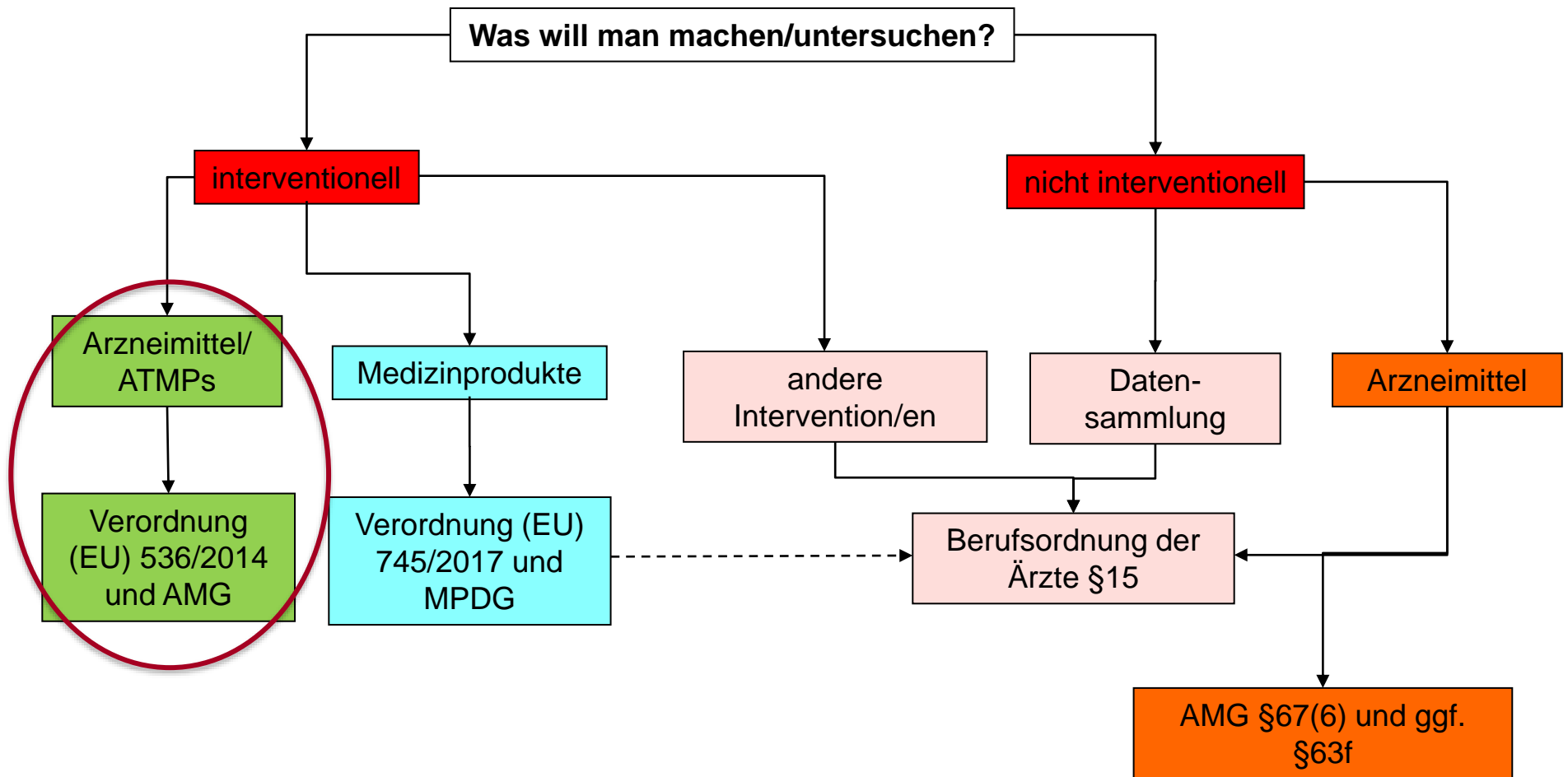
THEMEN

- **Überblick: Wer genehmigt/überwacht klinische Prüfungen?**
- **Grundvoraussetzung der klinischen Prüfung**
 - Projektkoordination/-management
 - Übernahme der Sponsorfunktion
 - Kostenkalkulation/Vertragsgestaltung
- **Dokumente der Antragstellung**
 - Prüfplan
 - Patienteninformation/Einwilligungserklärung
 - IB/IMPD
 - Validität und Glaubwürdigkeit der erhobenen Daten
- **Antragsverfahren nach Verordnung (EU) 536/2014**
 - CTIS
 - Grundprinzipien der Antragstellung
- **Qualitätsmanagement klinischer Prüfungen**

Genehmigungsverfahren für klinische Prüfungen mit Arzneimitteln

Verordnung (EU) 536/2014

Regulatorische Rahmenbedingungen klinischer Studien



EU-VERORDNUNG 536 / 2014 ...



**... über Klinische Prüfungen mit
Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der
Richtlinie 2001/20/EG**

<http://magazin.woxikon.de/wp-content/uploads/2012/10/Europa.jpg>

VERORDNUNG (EU) NR. 536/2014 VOM 16. APRIL 2014 ÜBER KLINISCHE PRÜFUNGEN MIT HUMANARZNEIMITTELN UND ZUR AUFHEBUNG DER RICHTLINIE 2001/20/EG

... gilt unmittelbar in allen **EU-Mitgliedsstaaten** für **ALLE** klinischen Prüfungen mit **Arzneimitteln**

- ✓ **Vollständig papierlose Antragstellung** und Kommunikation über ein **gemeinsames EU-Portal (Clinical Trial Information System – CTIS)**
- ✓ **Ein Antragsdossier für jede klinische Prüfung mit Arzneimitteln in Europa. Das Antragsdossier gilt**
 - ✓ für alle Länder
 - ✓ für Behörden **und** Ethik-Kommissionen
 - ✓ enthält identische Information
- ✓ Nutzung einer **europaweiten Datenbank**

ALLGEMEINE VORAUSSETZUNGEN ZUR KLINISCHEN PRÜFUNG MIT ARZNEIMITTELN

Grundlagen/Voraussetzungen für **Studienbeginn**:

- **Sponsor/en** mit Sitz in EU, der/die die Gesamtverantwortung für die Studie übernehmen
- **Positive Nutzen-Risiko-Abschätzung**
- **Probandenversicherung**

- **Genehmigung der klinischen Prüfung** durch jeden EU Mitgliedsstaat, in dem die Prüfung durchgeführt werden soll
 - **Deutschland: Genehmigung durch die Bundesoberbehörde**, die auch ein **positives Votum einer Ethikkommission beinhaltet**

Online-Portal CLINICAL TRIALS INFORMATION SYSTEM – CTIS



Clinical Trials Information System - CTIS

*Digitalisation
& Improved
Efficiency*

*Increased
Transparency*

*Enhanced
Patient
Safety*

*Support to
Innovation &
Research*



- ✓ Unique digital tool for harmonised submission, evaluation and supervision and storage of structured data and documents on clinical trials in the European Union.
- ✓ End-to-end fully electronic process over the life-cycle of a clinical trial.
- ✓ Member States benefit from tools for collaboration and coordination.
- ✓ Clinical trial sponsors can submit, manage and report on a trial in one single place throughout the lifecycle of this trial. CTIS allows flexibility to submit dossiers in parts.
- ✓ Easy access to structured data and documents on clinical trials for patients, healthcare professionals, scientists and the general public.

EU-VO 536/2014 CLINICAL TRIALS INFORMATION SYSTEM – CTIS

CTIS für Sponsoren

Sponsoren klinischer Prüfungen und andere, an deren Durchführung beteiligte Organisationen können die Durchführung einer solchen Prüfung beantragen und eine in bis zu 30 Ländern der Europäischen Union und des Europäischen Wirtschaftsraums laufende Prüfung über das Informationssystem für klinische Prüfungen (Clinical Trials Information System – CTIS) managen.

[Mehr erfahren](#)

CTIS für Behörden

Aufsichtsbehörden, wie zuständige nationale Behörden und Ethikausschüsse der EU-Mitgliedstaaten und der Länder des Europäischen Wirtschaftsraums können sich an der Bewertung, Genehmigung und Kontrolle einer Prüfung beteiligen.

[Mehr erfahren](#)

Suche nach klinischen Prüfungen

Diese Website bietet zunächst begrenzte Informationen über einzelne klinische Prüfungen in der Europäischen Union und im Europäischen Wirtschaftsraum. Die Website wird schrittweise mehr Informationen enthalten, da Sponsoren und Aufsichtsbehörden diese seit Einführung der Website und der ihr zugrunde liegenden Datenbank am 31. Januar 2022 zur Initiierung und Überwachung klinischer Prüfungen verwenden.

[Klinische Prüfungen durchsuchen](#) →

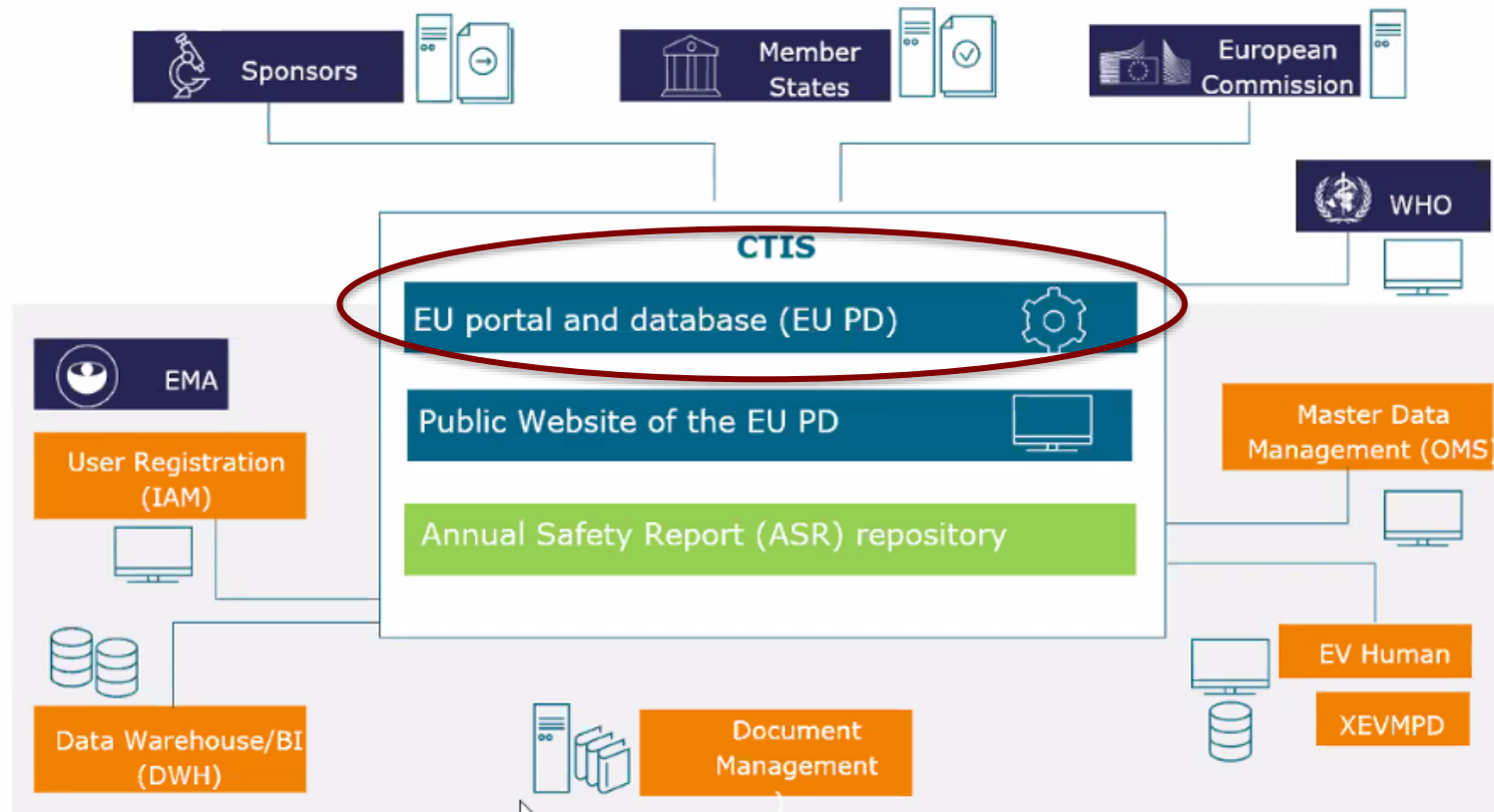
Informationen zu einzelnen klinischen Prüfungen, die vor dem 31. Januar 2022 in der Europäischen Union und im Europäischen Wirtschaftsraum eingeleitet wurden, finden Sie im Register der Europäischen Union für klinische Prüfungen.

[Suche im EU-Register für klinische Prüfungen](#) 



EU-VO 536/2014 CLINICAL TRIALS INFORMATION SYSTEM – CTIS

CTIS Environment

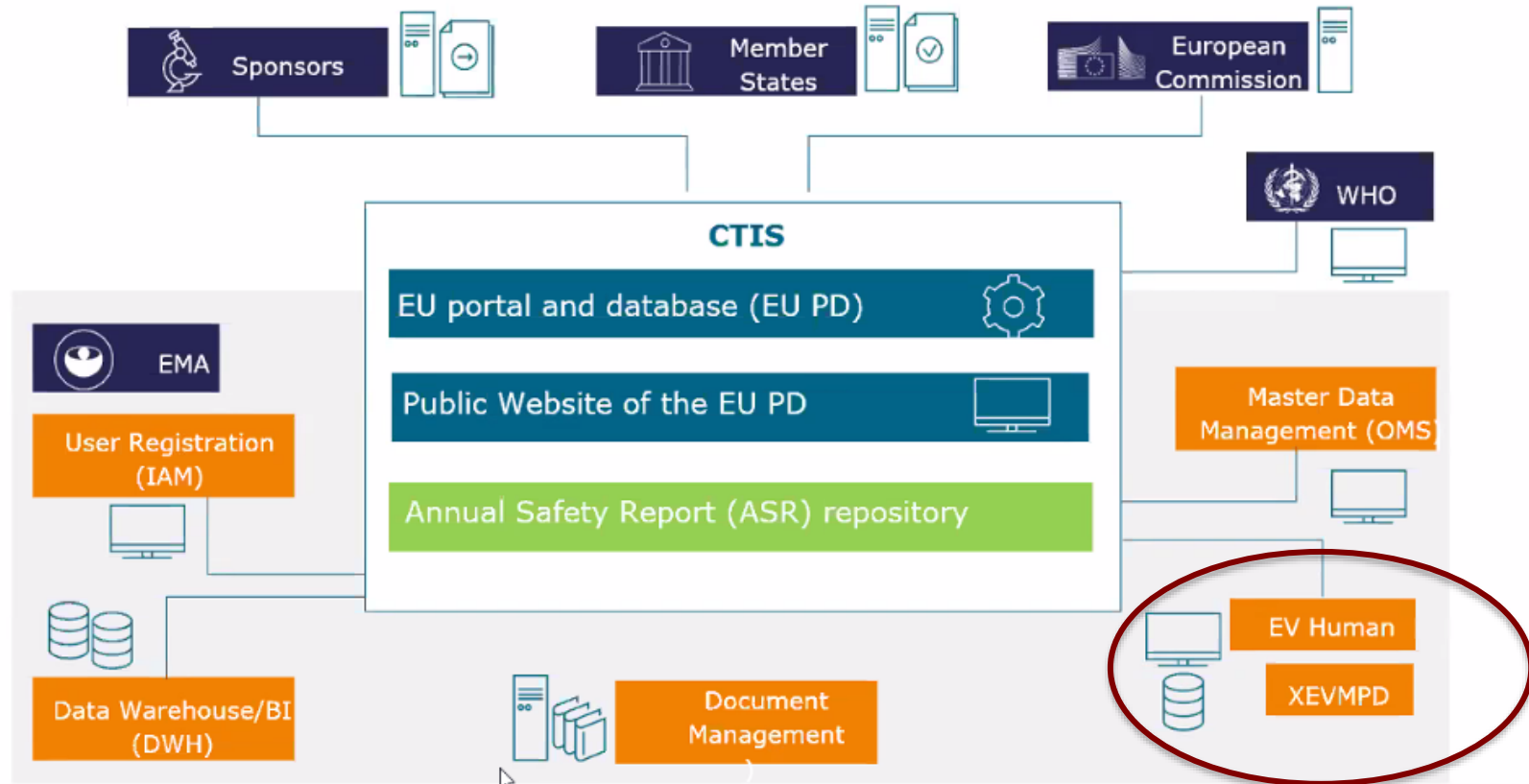


EU-DATENBANK

- **EU-Datenbank und Portal bei EMA**
- Die EU-Datenbank enthält alle Daten und Informationen, die gemäß der Verordnung übermittelt werden
- Vergabe einer **EU Trial Number** (EU-Prüfungsnummer) durch die Datenbank (analog EudraCT-Nummer)

EU-VO 536/2014 CLINICAL TRIALS INFORMATION SYSTEM – CTIS

CTIS Environment



EXTENDED EUDRAVIGILANCE MEDICINAL PRODUCT DICTIONARY **XEVMPD**

Alle in der EU zugelassenen Arzneimittel erhalten eine **EU Medicinal Product Number** (EU-Arzneimittelnummer) und werden im **EU Medicinal Product Dictionary der EudraVigilance-Datenbank (XEVMPD)** gespeichert

Jeder neue Wirkstoff (wenn nicht bereits in einem zugelassenen AM) enthalten, erhält einen **EU Active Substance Code** (EU-Wirkstoffnummer).

Diese Nummern braucht man zwingend für den Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung.

GRUNDPRINZIPIEN DER ANTRAGSTELLUNG

Die Antragsstellung für eine klinische Prüfung besteht aus zwei Teilen

....

Bewertung Teil 1: „Generelle Aspekte“ (Art. 6)

wird staatsübergreifend beurteilt, unter Koordination durch den rMS

Vorliegen einer minimalinterventionellen klinische Prüfung (sofern vom Sponsor beantragt)

Erwarteter therapeutischer Nutzen und Nutzen für die öffentliche Gesundheit

Risiken und Nachteile für die Prüfungsteilnehmer

Erfüllung der Anforderungen an Herstellung und Einfuhr von Prüfpräparaten und Hilfspräparaten

Erfüllung der Etikettierungsvorschriften

Vollständigkeit und Angemessenheit der Prüferinformation

Bundesoberbehörden und Ethik-Kommission (EK nur minimal-interventionelle KP und Nutzen-Risiko-Bewertung)

Bewertung Teil 2: „Nationale Aspekte“ (Art. 7)

werden jeweils lokal in den beteiligten MS geprüft

Voraussetzungen für die Einwilligung nach Aufklärung

Vorkehrungen für Vergütung oder Aufwandsentschädigung der Prüfungsteilnehmer und der Prüfer

Datenschutzrechtliche Anforderungen

Eignung der an der klinischen Prüfung mitwirkenden Personen

Eignung der Prüfstellen

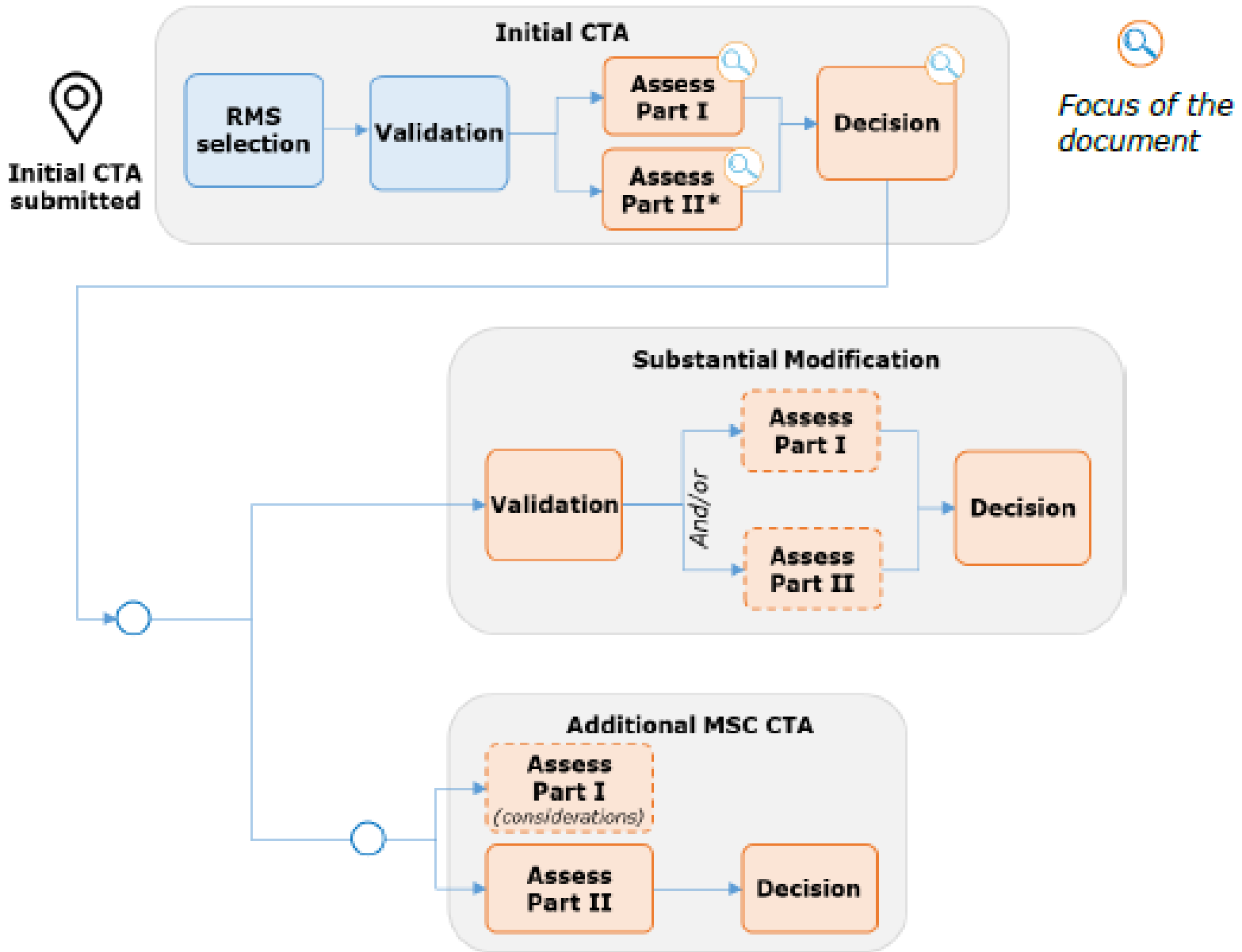
Schadensersatzregelungen

Bestimmungen über die Gewinnung, Lagerung und zukünftige Nutzung der vom Prüfungsteilnehmer genommenen biologischen Proben

Ethik-Kommission

GRUNDPRINZIPIEN DER ANTRAGSTELLUNG

- Antragsstellung für eine klinische Prüfung besteht aus zwei Teilen
- **Teil I** und **Teil II** des Genehmigungsantrags werden gemeinsam eingereicht, aber
 - Teil I kann auch vorab **eigenständig** eingereicht werden
 - Teil II muss dann innerhalb von 2 Jahren eingereicht werden



GRUNDPRINZIPIEN DER ANTRAGSTELLUNG

Fristen

- sehr knapp
- Nichteinhaltung führt zur Ablehnung der klinischen Prüfung
- 12 Tage sind maximale Frist für Sponsoren um auf Rückfragen zu reagieren, kann auch verkürzt werden

Beachte: Parallele Einreichung Part I/II führt auch zu parallelen Rückfragen aus PartI/II und ggf. auch aus verschiedenen Mitgliedstaaten und alle in ca. demselben Zeitfenster und mit 12 Tage max. Frist zur Beantwortung

GRUNDPRINZIPIEN DER ANTRAGSTELLUNG

ANGEBOT BUNDESÖBERBEHÖRDEN: PRESUBMISSION MEETING

Gemeinsame Beratung der Sponsoren/Antragsteller vor Einreichung des Antrages bei BOB/EK

Die **EK** für diese **Beratung** wird entsprechend des **Geschäftsverteilungsplanes** zugeordnet und ist dann auch für die weitere Bearbeitung dieser Klinischen Prüfung zuständig.

Ablauf: Noch keine formalen Prozeduren entwickelt. Antrag über Innovationsbüro **innovation@pei.de** stellen

Kosten PEI:

bis ca. **6.000 €** zuzüglich der **Kosten für die EK**

GRUNDPRINZIPIEN DER ANTRAGSTELLUNG

ANGEBOT BUNDESÖBERBEHÖRDEN: PRESUBMISSION MEETING

Gemeinsame Beratung der Sponsoren/Antragsteller vor Einreichung des Antrages bei BOB/EK

Die **EK** für diese **Beratung** wird entsprechend des **Geschäftsverteilungsplanes** zugeordnet und ist dann auch für die weitere Bearbeitung dieser Klinischen Prüfung zuständig.

Ablauf und Kosten BfArM:

Der Antrag sollte derzeit noch als wissenschaftliche und verfahrenstechnische Beratung gestellt werden. Anträge sollten an advice@bfarm.de gestellt werden

Kosten BfArM

Bis ca. **18 000 Euro + Gebühren der EK**

THEMEN

- **Überblick: Wer genehmigt/überwacht klinische Prüfungen?**
- **Grundvoraussetzung der klinischen Prüfung**
 - Projektkoordination/-management
 - Übernahme der Sponsorfunktion
 - Kostenkalkulation/Vertragsgestaltung
- **Dokumente der Antragstellung**
 - Prüfplan
 - Patienteninformation/Einwilligungserklärung
 - IB/IMPD
 - Validität und Glaubwürdigkeit der erhobenen Daten
- **Antragsverfahren nach Verordnung (EU) 536/2014**
 - CTIS
 - Grundprinzipien der Antragstellung
- **Qualitätsmanagement klinischer Prüfungen**

Qualitätsmanagement in klinischen Prüfungen

SPONSOR QUALITÄTSMANAGEMENT

ICH Guideline E6 Chapter 5 Sponsor

5.1. Quality assurance and quality control

5.1.1. The sponsor is responsible for **implementing and maintaining quality assurance** and **quality control systems with written SOPs** to ensure that trials are conducted and data are generated, documented (recorded), and reported in compliance with the protocol, GCP, and the applicable regulatory requirement(s).

QUALITÄTSMANAGEMENT

Qualitätssicherung/-kontrolle

ICH E6 1.46. Quality Assurance (QA)

All those planned and systematic actions that are established to ensure that the trial is performed and the data are generated, documented (recorded), and reported in compliance with Good Clinical Practice (GCP) and the applicable regulatory requirement(s).

ICH E6 1.47. Quality Control (QC)

The operational techniques and activities undertaken within the quality assurance system to verify that the requirements for quality of the trial-related activities have been fulfilled.

ICH E6 CHAPTER 5.0 QUALITY MANAGEMENT

The **methods used to assure and control the quality** of the trial should be **proportionate to the risks inherent in the trial** and the importance of the **information collected**.

The **sponsor should ensure** that **all aspects of the trial** are **operationally feasible** and should **avoid unnecessary complexity, procedures** and **data collection**.

Protocols, case report forms, and other operational documents should be clear, concise and consistent.

The **quality management** system should use a **risk-based approach ...**

SPONSOR QUALITÄTSMANAGEMENT

Qualitätskontrolle Überwachung gemäß Verordnung (EU) 536/2014 Artikel 48

Um zu **überwachen**, dass die **Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Prüfungsteilnehmer geschützt** sowie die **gemeldeten Daten verlässlich und belastbar** sind und die Durchführung der klinischen Prüfung gemäß den **Anforderungen der Verordnung** erfolgt, überwacht der **Sponsor** die Durchführung der klinischen Prüfung in angemessener Weise.

Der **Sponsor legt Ausmaß und Art der Überwachung** auf der **Grundlage einer Bewertung** fest, die sämtliche Merkmale der klinischen Prüfung und insbesondere folgende Merkmale berücksichtigt:

- a) ob es sich bei der klinischen Prüfung um eine **minimalinterventionelle klinische Prüfung** handelt;
- b) Ziele der klinischen Prüfung und angewandte Methodik und
- c) **Grad der Abweichung der Intervention von der normalen klinischen Praxis.**

SPONSOR QUALITÄTSMANAGEMENT

ICH Guideline E6 Chapter 5 Sponsor

5.2. Contract Research Organization (CRO)

5.2.1.

A **sponsor may transfer any or all of the sponsor's trial-related duties and functions to a CRO**, but the ultimate responsibility for the quality and integrity of the trial data always resides with the sponsor. **The CRO should implement quality assurance and quality control.**

SPONSOR QUALITÄTSMANAGEMENT

Qualitätssicherung

- **QM System/SOPs für alle Prozesse, die man als Sponsor selbst bedient:**
 - Vereinheitlichung von Dokumenten und Prozessen: z.B. Prüfplan, Manuals etc. durch Nutzung von **Standard Operating Procedures (SOPs)** inkl. Vorlagen
 - **Personalqualifikation**
 - ...
- Beachte die Möglichkeit des „**Outsourcing der klinischen Prüfung**“ an **Auftragnehmer mit etabliertem QM-System** (z.B. CRO oder KKS/ZKS)

SPONSOR QUALITÄTSMANAGEMENT

Qualitätskontrolle

Überwachung der Studiendurchführung (der festgelegten Prozesse/Dokumente):

- On-site/zentrales **Monitoring**
- Interne/externe **Audits**

- **Behördliche Inspektionen**

Sponsoraufgabe

gesetzlich festgelegt

FAZIT

Klinische Studien können
nicht nebenbei und **ohne Ressourcen**
betrieben werden.

Eine klinische Studie durchzuführen
erfordert **viel Zeit** und **Erfahrung**.

Suchen Sie sich starke Partner.



UNIVERSITÄT
LEIPZIG

Medizinische Fakultät

VIELEN DANK!

Dr. Peggy Houben

Zentrum für Klinische Studien (ZKS) Leipzig

T +49 341 97-16253 F +49 341 97-16189

peggy.houben@zks.uni-leipzig.de

www.zks.uni-leipzig.de