

Multinational Clinical Trials in Europa and the Voluntary Harmonisation Procedure VHP

Dr. Elke Stahl
elke.stahl@bfarm.de

UKB, 11.2013

Übersicht

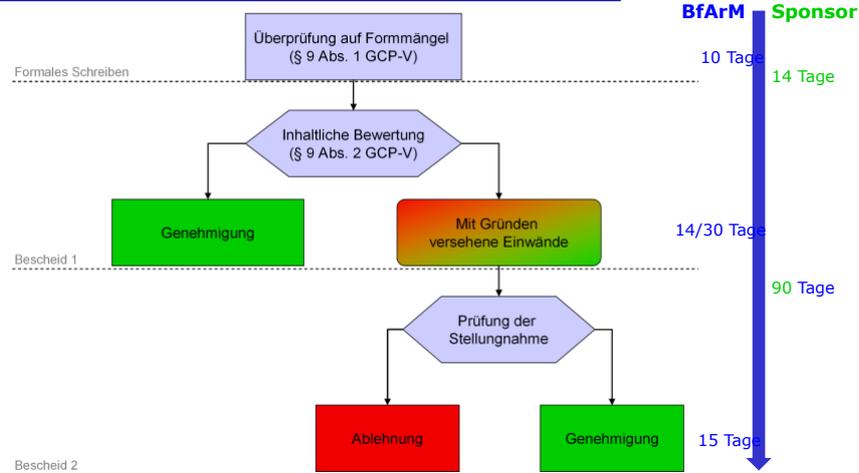
- Einführung
- Erfahrungen
- Verfahrensablauf
- VHP Dossier
- Vor-/Nachteile
- Links

Klinische Prüfung – Rechtlicher Rahmen

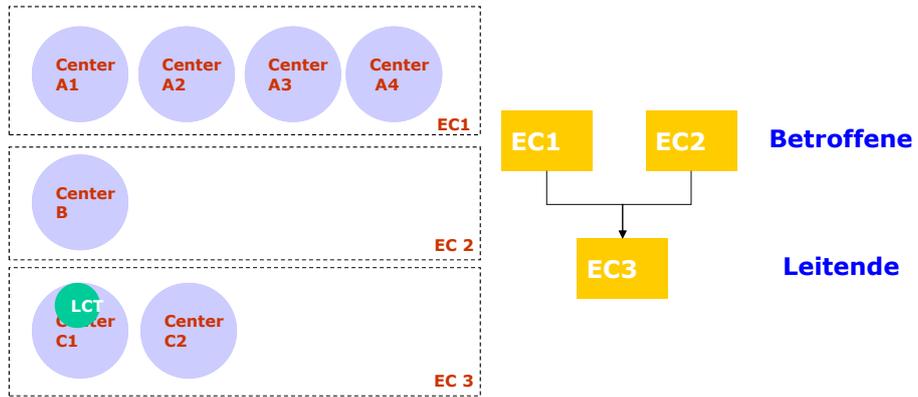
- **Europa:**
Richtlinie 2001/20/EG regelt Klinische Prüfung
Gute klinischen Praxis einzuhalten (GCP; ICH E6 (R1))
- **Deutschland: Arzneimittelgesetz (AMG)**
GCP-Verordnung
- **Start der klinischen Prüfung gemäß §42 AMG**
zuständige Ethik-Kommission **zustimmend bewertet**
zuständige Bundesoberbehörde **genehmigt**

BfArM/PEI

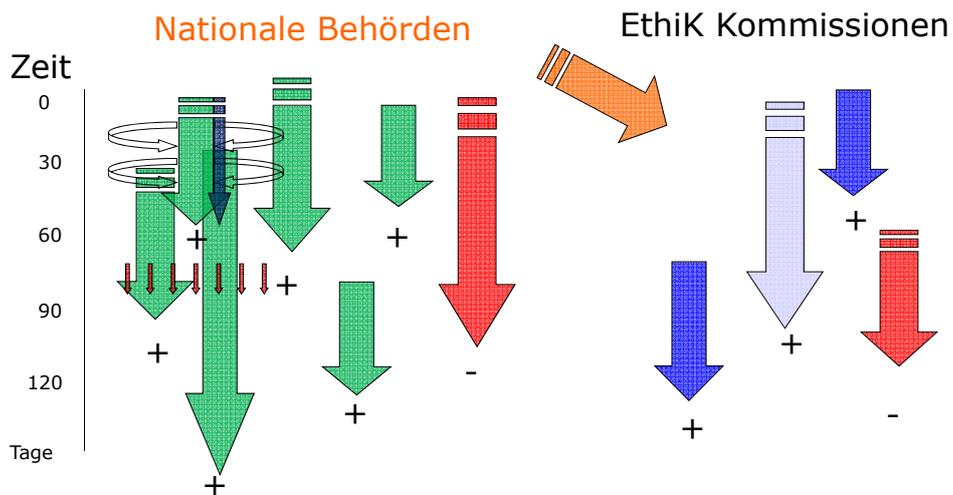
Ablauf des Genehmigungsverfahrens



Ethik Kommission/en



Multinationale Klinische Prüfung



Voluntary Harmonisation Procedure VHP

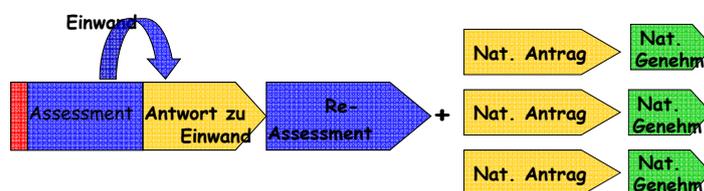
CTFG
(Clinical trial facilitation group der HMA)
entwickelte und optimiert/e ein freiwilliges
koordiniertes Verfahren, das VHP

- Innerhalb der Richtlinie 2001/20/EG
- EU Harmonisierung der ‚Kernbewertung‘
- Koordiniertes Verfahren dem nationalen Verfahren vorgeschaltet
- Planbare maximale Zeiten

VHP

one stop shop

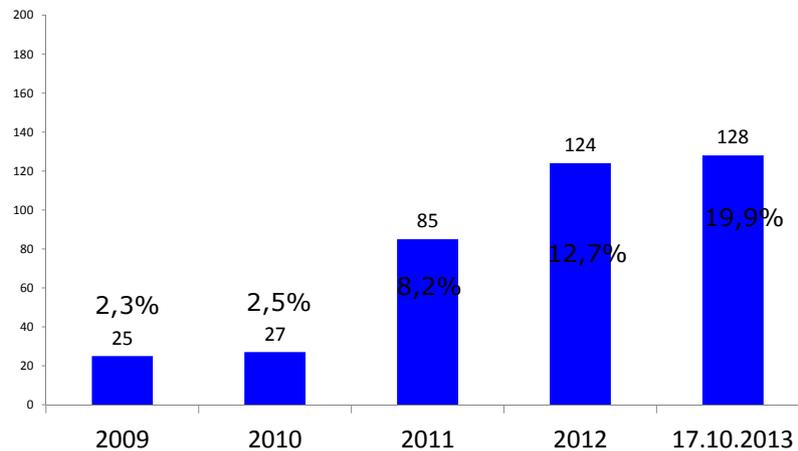
- 1 Adresse - VHP Koordinator
- 1 einheitlicher Dokumentensatz
- z.T. inklusive Ethikkommission



1 einheitliche Bewertung der
beteiligten Europäischen
Staaten

Kurze nationale
Genehmigungszeit

Anzahl VHP an Multinationalen Klinischen Prüfungen in Europa



H. Krafft, PEI, 10-2013

Multinationale Studien

- Zeit bis zur Genehmigung in multinationalen klinischen Prüfungen

70 Tage VHP

selten kürzer oder bis 100 Tage

häufig 100-150 oder 150-300 Tage

öfters >300 Tage, z.T. später ausgeweitet

Krafft, PEI, 10-2013

- \approx 75% mononational
• \approx 25% multinational

VHP - Wer und Was?

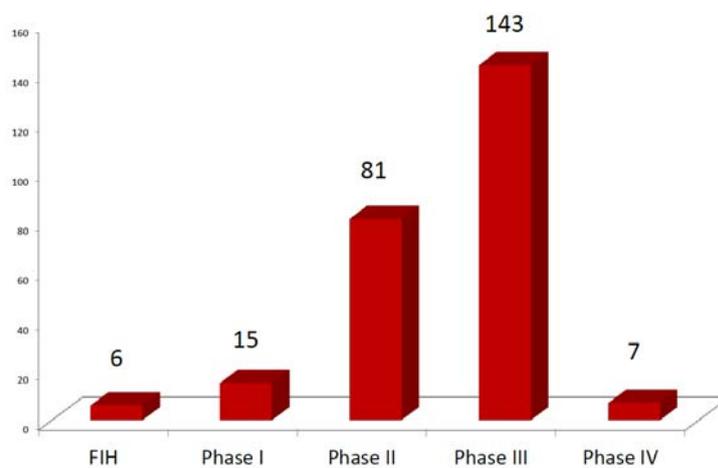
- Antragsstelle/Sponsoren
 - Kommerzielle 89,7%
 - Nicht-Kommerzielle 10,3%

Verschiedenste Sponsoren und Regionen

- Prüfsubstanzen
 - Chemische Substanzen 46,8%
 - Biologika 53,2%;
 - Nicht zugelassene Produkte 84,9%
 - Zugelassene Produkte 15,1%

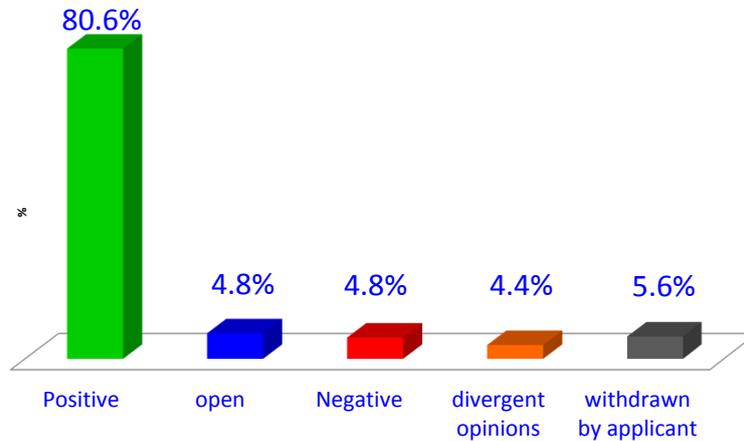
HMA, 12/2012

VHP - Phasenverteilung



HMA, 12/2012

VHP - Entscheidungen



HMA, 12/2012

VHP Verfahren*

| Phase 1 | | Antrag auf VHP – Formale Validierung |
|----------------|--|--|
| Jederzeit | | Elektronische Einreichung VHP-Antrag und Unterlagen zur Klinischen Prüfung (KPA) an VHP-Koordinator (VHP-K) via E-Mail/Eudralink Weiterleitung des Dossiers an betroffenen nationalen Behörden der Mitgliedsstaaten (Ethik-Kommission...) |
| 5 Arbeitstage | | Information an Antragsteller über Akzeptanz der nationalen Behörden und Start (Tag 1) VHP Phase 2 Oder Zusammenstellung formale Mängel des Dossiers – Nachlieferung binnen 3 Tagen an VHP-K |

* CTFG, VHP guidance V3.1, June 2013

VHP Bewertung

| Phase 2 VHP Assessment- Schritt I | |
|--|--|
| Tag 1 | Start des VHP |
| Tag 32* | Keine Einwände: Information vom VHP-K an Antragsteller: Zustimmung |
| | VHP Ende Start Phase 3 →Nationaler Schritt |
| Tag 32 | Einwände vorhanden: Übermittlung der Einwände durch VHP-K an Antragsteller und beteiligte nationale Behörden (Antwort muß binnen 10 Tagen eingereicht werden) |
| | Tag 40 – Tag 60 VHP Assessment- Schritt II |
| Tag 42 | Frist elektronische Einreichung der 'Antworten' des Antragstellers beim VHP-K: Zusätzliche Dokumente und überarbeiteter KPA |

* Alle - Maximale Tage

VHP Bewertung II

| | | |
|-----------|--|---|
| Um Tag 56 | Überarbeiteter KPA ist genehmigungsfähig: Information vom VHP-K an Antragsteller: Zustimmung | VHP Ende Start Phase 3 →Nationaler Schritt |
| Tag 60 | Überarbeiteter KPA nach interner Diskussion genehmigungsfähig: Information vom VHP-K an Antragsteller: Zustimmung | VHP Ende Start Phase 3 →Nationaler Schritt |
| | Überarbeiteter KPA nicht genehmigungsfähig: Ende des VHP. Information der Details zu den nicht ausgeräumten Einwände vom VHP-K an Antragsteller | |
| | Uneinigkeit der beteiligten Staaten zu den Einwänden des überarbeiteten KPA: - Liste der Staaten die die KP genehmigen - Liste der Staaten die nicht genehmigen, inklusive der zu klärenden Einwände | |

VHP Bewertung III

| Genehmigung unter Auflage der Überarbeitung von Dokumenten | | |
|--|--|---|
| Tag 70 | e-Einreichung der geforderten revidierten Dokumente: 'track changes' Version und Rein-Version, an den VHP-K | |
| Tag 78 | Information vom VHP-K an Antragsteller: - Akzeptanz der revidierten Dokumente - Überarbeiteter KPA genehmigungsfähig | VHP 'Konditionen' Ende Start Phase 3 →Nationaler Schritt |

Nationale Phase **nach** VHP

| Phase 3 | Nationaler Schritt |
|---|---|
| Binnen 20 Tagen nach Erhalt 'Genehmigungsfähigkeit' | Einreichung formeller Antrag auf Klinische Prüfung (KPA): 'Dokumente am Ende des VHPs' (wie vereinbart während des VHP <u>mit</u> den geforderten Änderungen) und Entscheidung 'VHP Verfahren' zu jedem beteiligten Mitgliedsstaat Ggf. nationale Besonderheiten adressieren |
| Binnen 10 Tagen eines validen KPA | Verfahren und Entscheidung entsprechend nationaler Gesetze |
| Nach Entscheidung der beteiligten Staaten | Information an VHP-K durch Antragsteller über das Ergebnis des nationalen KPA |

VHP - Einreichung

- ≥ 2 Mitgliedsstaaten, alle geplanten MS angeben
- **Keine** Einreichung oder Genehmigung dieser Klinischen Prüfung in der EU *vor/während* VHP
Ausnahme: Falls ein Staat sich nicht beteiligt im VHP ist eine parallele nationale Einreichung möglich (s. Hinweis VHP-K)
- Parallele Einreichung bei Ethik-Kommissionen empfohlen
z.T Beteiligung der Ethik-Kommissionen im VHP möglich

VHP - Dossier

1. General Information

- Anschreiben
 1. EudraCT Nummer
 2. Hauptmerkmale der Klinischen Prüfung (KP)
 3. Liste aller Mitgliedsstaaten in denen die nationale Einreichung der KP geplant ist
 4. Für Belgien, Spanien und Niederlande: Verantwortliche Ethik-Kommission (EK) (NL: ABR Nummer) essentiell; Falls gewünscht ggf. Einbeziehung EK (→Kontakt VHP-K)
 5. Vorschlag bevorzugtes Referenzland
- Haupt CTA EudraCT Formblatt
Allgemeine Informationen für alle Staaten, keine länder-spezifischen

VHP – Dossier II

2. Study Protocol

Protokoll, Unterschriften, inklusive Synopse

3. Investigator's Brochure

Prüferinformation*

4. IMPD

- IMP Dossier*
gemäß EudraLex Volume 10,
inklusive Virussicherheit und IMPD des Placebos
- IMP zusätzliche Informationen, wenn nicht im IMPD:
Herstellungsgenehmigung,
GMP-Konformitätsbescheinigung,
Einfuhrgenehmigung,

VHP - Dossier III

...IMPD

- Ggf. Analysenzertifikat
- Ggf. Genehmigungen für spezielle Charakteristika von
Produkten z.B. GMO oder Radioaktivität
- NIMPs Dossier gemäß EU-Richtlinie

5. Additional Info Sci Advice or PIP

Kopie/Zusammenfassung *jedes* Beratungs-
gesprächs *jeder* nationalen Behörde oder EMA oder
PIP Zusammenfassung

- * Bei **Nachfolgestudien in VHP**: Hervorheben welche Teile der IB bzw.
IMPD geändert im Vergleich zur vorher eingereichten Version

Erstanwendung Mensch:
Richtlinie EMEA/CHMP/SWP/294648/2007 berücksichtigen bzw. begründen.

VHP - Änderungen et al.

VHP Genehmigungspflichtige **Änderungsanzeige**

- Nach erfolgreichem VHP und nationalen Genehmigungen
- Alle substantiellen Änderungen (SA) zunächst via VHP eingereicht → gleiche Dokumente

2. VHP Runde (SR)

- Nach genehmigtem VHP und nationalen Genehmigungen
- Verfahren von SA vorher alle via VHP und beendet
- Zusätzliche Mitgliedsstaaten im VHP ok, bitte Begründung
- Initiale Anzahl Staaten > zusätzlicher Nominierungen

VHP - Zeiten

Mittlere Zeit benötigt bis zur Entscheidung:

- Validierung 8 Tage
- VHP 55 Tage
(380 VHPs, 2-15 Staaten,
ATMP +10d (→ +30d))
- 2. Runde (22 SRs) 35 Tage
- Genehmigungspflichtige
Änderungsanzeigen 34 Tage
(300 SAs -151 in 2013 - ↑)

VHP - Vorteile

Klar für multinationale Studien:

- 1 Kontaktpunkt → ‚one stop shop‘
 - 1 Antrag in Europa
 - 1 Satz Dokumente für die Dauer der Studie:
Protokoll, IB, IMPD (CT1 konform)
 - 1 Konsolidierte Liste aller beteiligten EU Staaten:
harmonisiert, Reduktion Anzahl der Einwände
 - 1 Substantielle Änderungsanzeige
- Reduktion des Bürokratieaufwandes
- Schneller Genehmigung insgesamt - alle EU Staaten
- Kommende neue Gesetzgebung ‚Regulation‘....

VHP – Nachteile?

- Derzeit noch formelle national Einreichung und Genehmigung essentiell
- ‚Labelling‘ nicht bewertet
- Nationale Besonderheiten unberücksichtigt
- Ethik parallel - z.T. schon beteiligt
- z.T. länger als national, abhängig von Studie und Staat

VHP - Informationen

HMA – CTFG Homepage: <http://www.hma.eu/77.html>
(Guidance, Metrics)

VHP Koordination - PEI

Antragstellung/Informationen: VHP-CTFG@VHP-CTFG.eu
Tel. 06103 77 1810

VHP Koordinator Fragen/Infos: VHP@pei.de
Tel. 06103 77 1811

VHP-Seite <http://www.pei.de/DE/infos/pu/genehmigung-klinische-pruefung/vhp-freiwillige-harmonisierung/klinische-pruefung-freiwillige-harmonisierung-node.html>

BfArM – VHP Fragen/Infos: vhp-bfarm@bfarm.de

VHP-Seite

http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/1_vorDerZul/klinPr/VHP-Verfahren/VHP-node.html

VHP – Informationen II

Guidance:

http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/2013_06_CTFG_VHP.pdf

Liste deutscher sich beteiligenden

Ethik-Kommissionen:

http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/pu/klinische-pruefung/liste-ethik-kommissionen-vhp.pdf?__blob=publicationFile&v=3