

Allgemeines zur Klinischen Prüfung I

Barbara Zemann
barbara.zemann@ages.at

- **Einführung**
- **Was ist bei der Einreichung zu beachten?**
- **Häufig gestellte Fragen zur klinischen Prüfung**
- **Neuigkeiten aus der Präklinik**

Vom Screen zur Zulassung

Targeting Präklinik Klinik



Dauer: 10 – 15 Jahre

aus 10.000 neu synthetisierten Substanzen → schafft es eine Substanz auf den Markt

Kosten: 500 Millionen bis 2 Milliarden US-Dollar

Klinische Prüfung

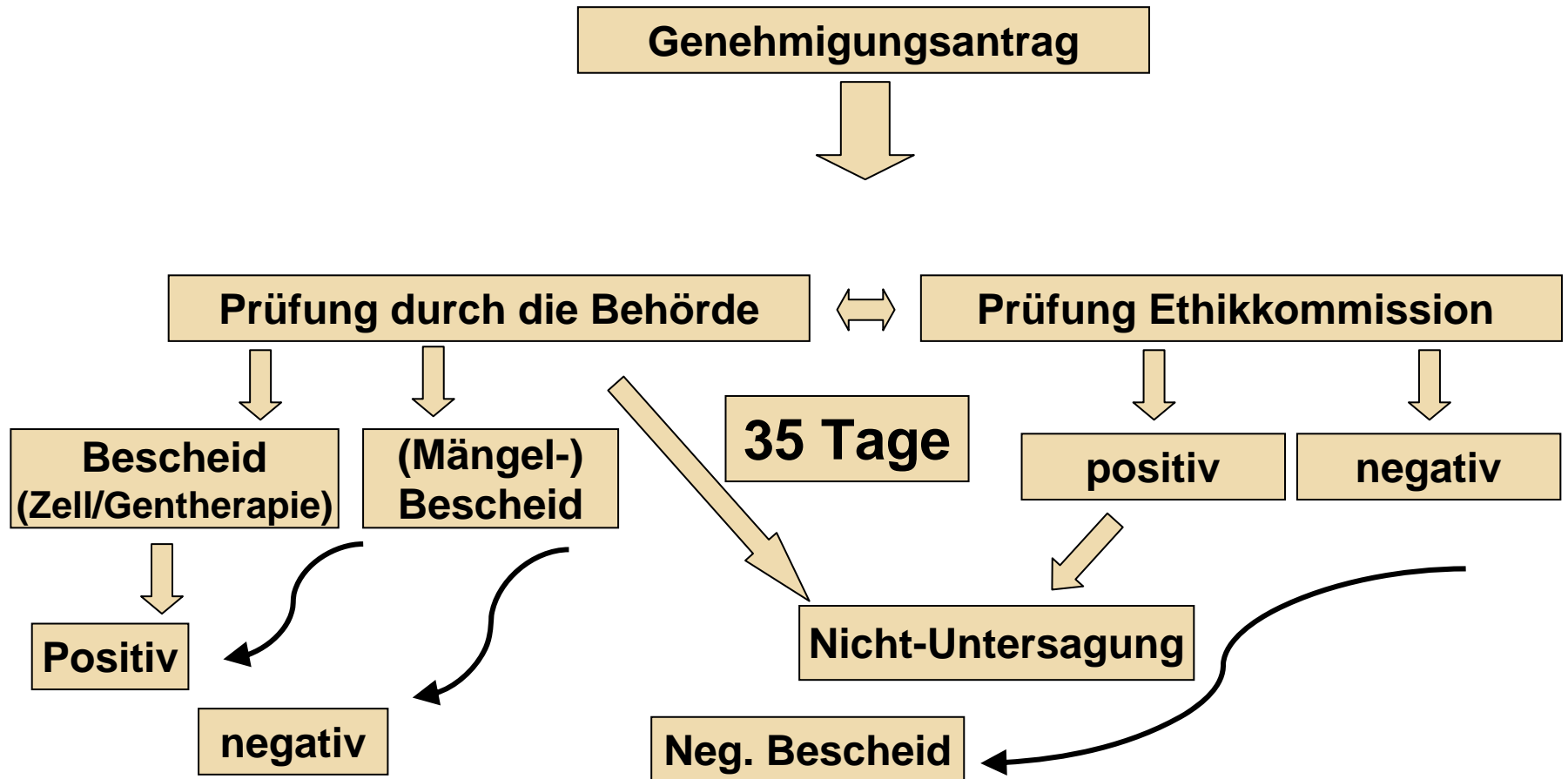
Phase	Personen	Hauptziel
[Exploratory CTs (0)]	gesunde Freiwillige	(Meist Mikrodosis bzw. subtherapeutisch) PK/PD
I	meist gesunde Freiwillige ± 10	PK/PD Sicherheit, Verträglichkeit
II	Patienten ± 100	Proof of concept (IIa) Dosis Findung (IIb)
III	± 1000 Patienten Dauer: Monate bis Jahre	Wirksamkeit (Pivotal Studie)
IV		Nach Zulassung (oft akademische Studien)

Rechtsgrundlagen



- **Directive 2001/20/EC (Grundrichtlinie, 1. 5. 2004):
Richtlinie über die Anwendung der guten klinischen Praxis (GCP)**
- **Directive 2005/28/EC (Durchführungsrichtlinie; 8. April 2005): Richtlinie über Grundsätze und Leitlinien der guten klinischen Praxis**
 - **Angaben zu GCP, Herstellung, Einfuhr, Dokumentation und Archivierung**
- **Österreichisches Arzneimittelgesetz (AMG)**
- **EudraLex - Volume 10, Clinical trials guidelines (Homepage der EC)**

Einreichung klinischer Studien



- **Einführung**
- Was ist bei der Einreichung zu beachten?
- Häufig gestellte Fragen zur klinischen Prüfung
- Neuigkeiten aus der Präklinik

Wo finden Sie die Dokumente?



www.basg.at (dann folgende Unterpunkte)

Arzneimittel

Vor der Zulassung

Klinische Prüfungen

Formulare Klinische Prüfung

- Leitfaden für die KP
- J-Checkliste
- **NEU ab 1/2010: FAQ Dokument!**

J. CHECKLIST (formerly K. Checklist)

Information required by the Austrian Competent Authority for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use

CA	EC	INFORMATION PROVIDED	
		1	General
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1.1	Receipt of confirmation of EudraCT number
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1.2	Covering letter
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1.3	Application form
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1.4	List of Competent Authorities within the Community to which the application has been submitted and details of decisions
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1.5	Copy of ethics committee opinion in the MS concerned when available
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1.6	Copy/summary of any scientific advice
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1.7	If the applicant is not the sponsor, a letter of authorisation enabling the applicant to act on behalf of the sponsor
		2	Subject related
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2.1	Informed consent form
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2.2	Subject information leaflet
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2.3	Arrangements for recruitment of subjects
		3	Protocol related
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3.1	Clinical trial protocol with all current amendments
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3.2	Summary of the protocol in the national language

Welche Gebühren sind zu entrichten?

- **Gebührenverordnung seit 03.11.2008**
- **Gebühr deckt alles ab (Grundeinreichung, Amendments..)**

Phase	Gebühr
I-III	2500 Euro
IV	1500 Euro
Akademische Studien	Kostenlos (§ 1a)

Wie viele Kopien der geforderten Unterlagen werden benötigt?



- einfache Ausfertigung in Papierform genügt
- EudraCT Antragsformular als xml File auf CD-ROM (oder Diskette)
- Die zusätzliche Einreichung aller anderen studienrelevanten Dokumente in elektronischer Form ist **nicht verpflichtend**, aber eine **große Hilfe für den Gutachter**

In welcher Form sind die Unterlagen einzureichen?



- **(Intakte) Ordner**
- **Keine losen Blätter**
- **Mit Trennblättern geordnet (entsprechend Checklist)**
- **J. Checkliste als Inhaltsverzeichnis**
- **Korrekte Angaben zu einer Kontaktperson!**

Fristen nach Eingang der Unterlagen bei der Behörde?



- **1. Schritt: Validierung auf formale Vollständigkeit (Fax Bestätigung)**
 - Renate Pirckmayer, Sonja Müllner
- Datum des Erhalts des vollständigen Dossiers = Start der Begutachtungsfrist von 35 Kalendertagen
- **2. Schritt: Fachliche Beurteilung**
 - Dr. Agnes Koevari, Dr. Christian Mayer, Dr. Gerhard Neumüller, Dr. Ilona Reischl, Dr. Stefan Strasser, Dr. Günter Waxenecker, Dr. Barbara Zemmann

Rückfragen vonseiten der Behörde



- **Kleinere Unklarheiten/Mängel per Telefon oder e-mail**
- **Beanstandung gröberer Defizite: per Bescheid**
- **dem Sponsor wird eine angemessene Frist eingeräumt**

Die Studie darf bis zur Bestätigung der positiven Erfüllung der Auflagen nicht begonnen werden!

AMG §40 (3)

(3) Das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen hat - wenn die in diesem Bundesgesetz genannten Voraussetzungen nicht erfüllt sind - die zur Wahrung der Voraussetzungen geeigneten Auflagen oder Bedingungen vorzuschreiben und dafür eine angemessene Frist einzuräumen. Kann auch durch Vorschreibung von Auflagen oder Bedingungen die Einhaltung der Voraussetzungen dieses Bundesgesetzes nicht sichergestellt werden, so hat die Behörde dem Sponsor die Durchführung der klinischen Prüfung mit Bescheid zu untersagen.

- **Einführung**
- **Was ist bei der Einreichung zu beachten?**
- **Häufig gestellte Fragen zur klinischen Prüfung**
- **Neuigkeiten aus der Präklinik**

Gibt es Erleichterungen für akademische Studien?



- nicht-kommerziell = akademisch
- **Sponsor: Universität, Krankenanstalt, Non-Profit-Organisation...**
- Studie ist **nicht Teil eines Entwicklungsprogramms** für die Zulassung
- Sponsoren sind **Eigentümer** der Daten
- Planung, Durchführung, Aufzeichnung und Berichte sind unter der **Kontrolle der oben genannten Sponsoren**
- **Für akademische Studien werden keine Gebühren eingehoben**

Was sind exploratorische klinische Studien?



- Sehr frühe Phase I Studien
- Genauere Angaben in der neuen ICH M3(R2) Guideline
- Abgespeckte Präklinikdaten (*extended single dose studies...*)
- Sehr niedrige Dosierungen (z.B. Mikrodosis = maximal 100 µg für Studien mit PET Liganden)
- Therapeutische Dosis wird oft nicht erreicht
- 5 verschieden Ansätze (= *approaches*)

Was sind Non-Investigational Medicinal Products (NIMPs)?



- **Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other medicinal products used in Clinical Trials**
- **Basis (= background) Therapie** (zugelassen und für alle Behandlungsgruppen ident = **add-on Design**)
- **Challenge Agents** (nicht Gegenstand der Untersuchung)
- **Escape/rescue medication**: für Notfälle
- **Diagnostika** (Radiopharmazeutika)
- **Begleittherapien** (z.B. Schmerztherapie..)

Wie unterscheiden sich IMPs von NIMPs?



- **SUSAR Reporting:** Meldepflicht für IMPs
- **Kostenfrage:** Sponsor muss für die IMPs bezahlen (AMG §32 (3))
- **Häufige Problematik für nicht-kommerzielle Studien:** Anforderungen an Dokumentation zu Quality und Präklinik könnten oft nicht erfüllt werden (IMPD)
- **Typische NIMPs:** LPS, rek. Allergene, Capsaicin etc.
- **Klassifizierung NIMP** bedeutet nicht unbedingt geringeres Risiko!

Umgang mit Phase I/II Studien?



- = Seamless design = Umbrella Studie
- Oft Tumorpatienten
- Teil I: Dosis-Findung
- Teil II: Therapie mit ausgewählter Dosis
- **Problem für die Behörde:** keine Einhaltung des Phasenverlaufs, Bedenken bezüglich der Sicherheit

Lösungsvorschlag : Einreichung eines Amendments mit einem Zwischenbericht (nach Teil I) inkl. Dosisbegründung

Fragen zur Abgrenzung: Klinische Prüfung versus NIS?



- Klinische Prüfung (2a (1) AMG):** eine systematische Untersuchung eines AM an einem Prüfungsteilnehmer, um
- die Wirkung des Prüfpräparates zu erforschen oder nachzuweisen
 - Nebenwirkungen festzustellen
 - Resorption, Verteilung, den Stoffwechsel und Ausscheidung zu untersuchen.

NIS (2a (3) AMG): Nicht-interventionelle Studien)

- kein Abweichen von der Routine
- keine **zusätzlichen diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen (z.B. Blutabnahmen...)**
- **Meldeverpflichtung ab 01/07/2010 (Register); Internetportal**

- **Einführung**
- **Was ist bei der Einreichung zu beachten?**
- **Häufig gestellte Fragen zur klinischen Prüfung**
- **Neuigkeiten aus der Präklinik**

Toxikologie: ICH Guidelines



ICH: International Conference on Harmonization (verbindet EU, US, Japan)

Q: Quality (Herstellung)

S: Safety (Präklinik)

E: Efficacy (Klinik)

M: Multidisziplinär

- **verbindet weltweit Behörden und Experten aus der Industrie**

Ziel: Weltweite Harmonisierung der Anforderungen

Toxikologie: ICH Guidelines

- S1: Carcinogenicity
 - S2: Genotoxicity studies (Revision)**
 - S3: Toxicokinetics + Pharmacokinetics
 - S4: Toxicity testing (chronic tox.)+ single dose toxicity
 - S5: Reproductive toxicology + Testing in juvenile animals
 - S6: Biotechnology-derived pharmaceuticals (Revision)**
 - S7: Safety pharmacology (S7A, S7B)
 - S8: Immunotoxicity studies
 - S9: Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals (neu)**
-
- M3 (R2): Non-clinical safety studies for the contact of human clinical trials for pharmaceuticals (final seit 12/2009)**

Welche nicht-klinischen Studien sind betroffen?

Phase 0/I

Phase II

Phase III

Pharmakologie
Sicherheitspharmakologie

PD

Genotoxizität (in vitro)

Allgemeine Toxikologie + ADME

Genotoxizität (länger)

Reprotax Embrio/Fetal (in vivo)

Lokale Toleranz

Reprotax Fertilität

Reprotax Embrio/Fetal (Kaninchen)

Testung von humanen Metaboliten > 10%

Kanzerogenität

ADME = Absorption – Distribution – Metabolismus – Exkretion

PD: pharmacodynamic studies

S2(R1): Revision der Genotoxizität

- sollte S2A und S2B Guidelines ersetzen
- Vorschlag
 - Optimierung der Standardbatterie
 - Möglichkeit, auf in vitro Tests an Säugetierzellen zu verzichten (oft falsch positiv)
 - In vivo Genotoxizitätsstudien können in wiederholte Toxizitätstests integriert werden
 - Comet assay als 2. in vivo Test akzeptiert



S2(R1): Revision der Genotoxizität

Standard Batterie

S2 (R1) Draft

Option I

Ames Test

+

1 in vitro Säugetierzelltest*

neg.

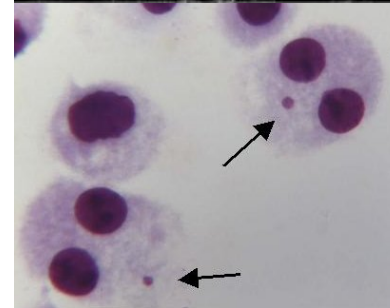
pos.

+

+

Integrierter
(in vivo) MNT

Integrierter
MNT + 2nd
tissue



Micronucleus

Option II

Ames Test

+

2 in vivo Tests
(Integrierter MNT +
2. in vivo T.)

Komplette Batterie muss vor Phase II beendet werden.

* CA oder MNT oder mouse lymphoma tk gene mutation assay.

M3 (R2)

Ziel

- Harmonisierung internationaler Standards hinsichtlich der (stufenweise) erforderlichen präklinischen Tests

Neu

- **Kombination und Integration** (z.B. Toxikokinetik, Lokale Toleranz) von präklinischen Tests
- **Separate** Einzeldosisstudien nicht mehr obligatorisch (auch nicht-GLP konforme Studien ausreichend)
- Angaben zu **Exploratorischen Klinischen Studien**
- Angaben zur **Mindestdauer von wiederholten Toxizitätsstudien**

M3 (R2)

Klinische Studie	Dauer der <u>Repeated Dose Toxicity</u> Studien	
	Nager	Nicht-Nager
< 2 Wochen	Je nach klin. Studie	Je nach klin. Studie
> 2 Wochen – 6 Monate	Je nach klin. Studie	Je nach klin. Studie
> 6 Monate	6 Monate	6-9* Monate (EU)

M3 (R2): Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and marketing authorization for Pharmaceuticals, 2009

**Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!**