

VOLUNTARY HARMONISATION PROCEDURE

Folie 2 und 3 „Hintergrund“:

- Implementierung der Richtlinie 2001/20/EC
- → Ziel der Harmonisierung der Rahmenbedingungen für Klinische Prüfungen (KPs)
- → Leitlinien für zahlreiche Bereiche (Format der Antragsunterlagen, Bericht von Adverse Events, Qualitätsdokumentation für Prüfpräparate (IMPs), EudraCT...)

- durch die Übertragung in nationales Recht blieben trotzdem einige Vorgangsweisen in den Mitgliedsstaaten unterschiedlich
 - Verteilung der Aufgaben zwischen Behörde und Ethikkommission
 - Inhalt, Format oder Sprache von Unterlagen
 - Zeitrahmen für die Begutachtung einer KP
 - Einsatz von Zeit und Mitteln zwischen den nationalen Behörden (NCAs)

- Folgen:
 - unterschiedliche Entscheidungen
 - länderspezifische Änderungen von KPs
 - Ablehnung bzw. Zulassung in verschiedenen Mitgliedsstaaten

Folie 4 „CTFG - Ziele“:

- CTFG – Clinical Trial Facilitation Group
 - Vereinheitlichung der Anforderungen an die KP auf nationaler, praxisnaher Ebene
 - Ziele:
 - Schutz von Prüfungsteilnehmern
 - Gewährleistung von Forschung mit hoher Qualität
 - Schaffung von förderlichen Rahmenbedingungen für Forschung
 - innovative Produkte sollen möglichst rasch den PatientInnen zugute kommen
 - Schaffung der VHP
 - Hauptaugenmerk: PatientInnen und Produktsicherheit
 - Pilotphase und Lernprozess
 - Stärken der VHP
 - elektronische Einreichung an eine Adresse
 - klare Anforderungen an das Dossier
 - verlässliche Timelines
 - harmonisierte Diskussion
 - Flexibilität

Folie 5 „VHP Kriterien“:

Während der Pilotphase muss eine klinische Prüfung folgende Kriterien erfüllen:

- Prüfprodukt ohne Zulassung innerhalb der EU (Ausnahmen sind von Fall zu Fall möglich)
- Antragstellung an mindestens 3 Mitgliedsländer

sowie mindestens eines der folgenden Kriterien

- first-in-man Prüfpräparate, speziell mit bekannten oder erwarteten Risikofaktoren gemäß EMEA/CHMP/SWP/294648/2007
- „kritische“ Prüfpräparate
 - neue Wirkweise oder neuer Herstellungsprozess
 - neue Anforderungen an Verabreichung und Lagerung
 - Produktgruppe mit bekannten Sicherheitsbedenken
 - Besorgnis durch präklinische Befunde
 - Advanced Therapies
- „kritische“ Trials
 - Orphan Diseases
 - Paediatric Diseases mit kleiner Fallzahl
 - Adult Diseases mit kleiner Fallzahl oder unmet medical need
- multinationale KP in zahlreichen Mitgliedsländern, wo ein Bedarf für Harmonisierung besteht (große Phase III Studien mit 5-10 Mitgliedsländern)

Folie 6 „Rollen und Definitionen“:

- VHP-Koordinator (VHP-C): der Vertreter der CTFG, verantwortlich für die Koordination der Anträge im Rahmen der VHP
 - während des Verfahrens sollten Kontakte mit dem Antragsteller nur über den Koordinator erfolgen
- Teilnehmende NCAs (P-NCAs): die von der KP betroffenen Behörden, welche einer Teilnahme an der VHP zugestimmt haben (auf freiwilliger Basis)
- „Leading Member State“: ein Mitgliedsland, das freiwillig die Zusammenfassung, Kommentierung und Konsolidierung der Mängelliste (GNAs) übernimmt
- „VHP Antragssteller“: ein Sponsor, welcher einen VHP-Antrag für eine multinationale KP an die CTFG richtet

Folie 7 „Format und Inhalt der Antragsunterlagen“:

Mit Entscheidung der CTFG vom 28.11.2009 entfällt die Unterteilung in „Request for VHP“ und „VHP Dossier“.

1. Allgemeine Information
 - 1.1 Anschreiben inklusive EudraCT-Nummer
 - 1.2 Antragsformular (falls verfügbar)
 - 1.3 Liste der betroffenen NCAs
2. Ordner Protokollinformation
 - 2.1 Aktuelles Protokoll (inklusive Synopse)
3. Ordner IMP

- 3.1 Investigator's Brochure
- 3.2 IMPD
- 3.3 Scientific Advices und PIP summary report (falls vorhanden)

Für "first in man"-Studien müssen alle notwendigen klinischen und nicht-klinischen Aspekte des Prüfpräparates und ihr möglicher Einfluss auf die Studienplanung oder die Durchführung der Klinischen Prüfung diskutiert werden (gemäß Guideline on strategies to identify and mitigate risks for FIH-CTs with IMP, EMEA/CHMP/SWP/294648/2007).

Andernfalls ist zu begründen, wieso die Punkte in den Unterlagen nicht enthalten sind.

Folie 8 „Wegfall der Phase I“:

Mit Entscheidung der CTFG vom 28.11.2009 entfällt die Phase I „Request for VHP“ mit ihren jeweiligen Timelines.

Stattdessen steht am Beginn der Begutachtungsphase die Übermittlung der kompletten Unterlagen in elektronischer Form an den VHP-Koordinator (via E-Mail/Eudralink an VHP-CTFG@VHP-CTFG.eu). Danach wird ermittelt, welche Mitgliedsländer zur Teilnahme bereit sind (das Ziel ist natürlich die Teilnahme aller betroffenen Mitgliedsländer!).

Folie 9 „Ablauf der VHP und Timelines“:

	Einreichung
Tag -7	elektronische Übermittlung des kompletten Dossiers via E-Mail
Tag -7 - 0	Bestätigung der Teilnahme durch die Mitgliedsländer
	Validierung
Tag 1-3	Validierung des Inhaltes
	- bei größeren Mängeln Nachlieferung binnen 10 Tagen, ansonsten Neueinreichung
	Elektronische Bestätigung an den Antragssteller
	Versendung der Dossiers an die teilnehmenden Mitgliedsländer
	Begutachtung I
Tag 3-26	Review der Unterlagen, Austausch der GNA/RFI-Listen
Tag 26-29	Konsolidierte Liste der GNA/RFI und Telefonkonferenz
Tag 30	Finale Liste der GNA/RFI
	- falls keine GNAs bestehen, wird das Verfahren positiv beendet
	- ansonsten wird die Liste an den Antragssteller versandt
Tag 30-40	Antwort des Antragsstellers
	- falls keine Antwort, Abbruch des Verfahrens
	Begutachtung II
Tag 40	Deadline für elektronische Einreichung eines überarbeiteten Dossiers bzw. weiterer Unterlagen
	Versendung der Dossiers an die teilnehmenden Mitgliedsländer



Tag 40-47	Review der Unterlagen
Tag 50	Das überarbeitete Dossier kann positiv bewertet werden, Verfahren beendet → Information an den Antragsteller
Tag 50-57	Kann das überarbeitete Dossier nicht positiv bewertet werden, findet eine Telefonkonferenz über offene Fragen und mögliche Lösungen statt; Information an den Antragsteller
	- das überarbeitete Dossier kann mit Auflagen positiv bewertet werden → Information an den Antragsteller
	- das überarbeitete Dossier kann nicht positiv bewertet werden → Information an den Antragsteller
Tag 60	Ende der VHP: Brief an den Antragssteller mit Details der GNAs der NCAs

Folie 10 und 12 „Erfahrung mit der VHP“:

- nationale Zulassung ist weiterhin Aufgabe der nationalen Behörde und erfolgt nach nationalem Recht und gemäß geltender Direktiven und Leitlinien
- in seinem Anschreiben muss der Sponsor die NCA darauf hinweisen, dass die Studie die VHP durchlaufen hat; der VHP Bescheid ist beizulegen
- zwischen den finalen Unterlagen und den in der VHP genehmigten Versionen dürfen keine Änderungen vorgenommen werden (außer vorher vereinbarte nationale Anpassungen)
- Sponsor kann entscheiden, aufgrund von GNAs eines Mitgliedslandes, in diesem speziellen Land nicht einzureichen
- weitere Länder können sich der VHP Entscheidung anschließen, müssen dann aber auf Nachforderungen verzichten
- die Einreichung bei der nationalen Behörde sollte nicht später als 20 Tage nach Erhalt des VHP Bescheides vorgenommen werden
- nachdem die KP in allen Mitgliedsländern zugelassen worden ist, sollte der Antragssteller dem VHP-Koordinator eine Liste der Daten der Autorisierung zusenden
- Feedback über die Zufriedenheit mit dem Ablauf der VHP ist essentiell für weitere Verbesserungen!

Folie 11 und 12 „Erfahrung mit der VHP“:

- 25 Verfahren insgesamt → 23 gestartet (2 zurückgezogen)
- 12 normaler Ablauf (gemäß VHP Guidance Document)
 - multinationale Studien in zahlreichen Ländern
 - oft zugelassene Produkte
 - in der Regel hohe Qualität der Unterlagen
- 11 „accelerated“ im Rahmen der Pandemie (mit rolling submission und verkürzten Timelines)
 - nur wenige Mitgliedsländer pro Einreichung
 - Probleme bei der rolling submission
 - hoher Druck
 - „niemals wieder!“

Folie 13 „Ziele und Perspektiven“:

- Ausweitung der Kriterien für die Akzeptanz
- Verkürzung der Antragsphase durch Wegfall der „Phase 1“
- Einbeziehung von Amendments in die Begutachtung
- Konsolidierung der Mängellisten durch Leading Member State

- Entwicklung in Richtung eines dezentralen oder zentralen Verfahrens?
- Worksharing durch Rapporteurschaften?
- einheitliche Regeln für Assessment-Reports?
- Entwicklung eines „One-stop-shop“ Prinzips?

Folie 14 „Abschluss“:

Harmonisierung der Klinischen Prüfung - ein Ende des Aktenberges?

Bild: Paul Ehrlich in seinem Arbeitszimmer
 (mit freundlicher Genehmigung aus einem Vortrag von Dr. Hartmut Krafft, CTFG Chairman)

Abkürzungen:

CTA	Grundantrag für eine Klinische Prüfung (Clinical Trial Application)
GNA	Mängelliste (Grounds for Non-Acceptance)
IMP	Prüfpräparat (Investigational Medicinal Product)
KP	Klinische Prüfung
NCA	Nationale Zulassungsbehörde (National Competent Authority)
P-NCA	Teilnehmendes Mitgliedsland (Participating National Competent Authority)
RFI	Anforderung zusätzlicher Information (Request for Further Information)
VHP	Freiwilliges Harmonisierungsverfahren (Voluntary Harmonisation Procedure)

