

# Multinational Clinical Trials in Europa and the Voluntary Harmonisation Procedure VHP

Dr. Elke Stahl  
elke.stahl@bfarm.de

UKB, 11.2013

## Übersicht

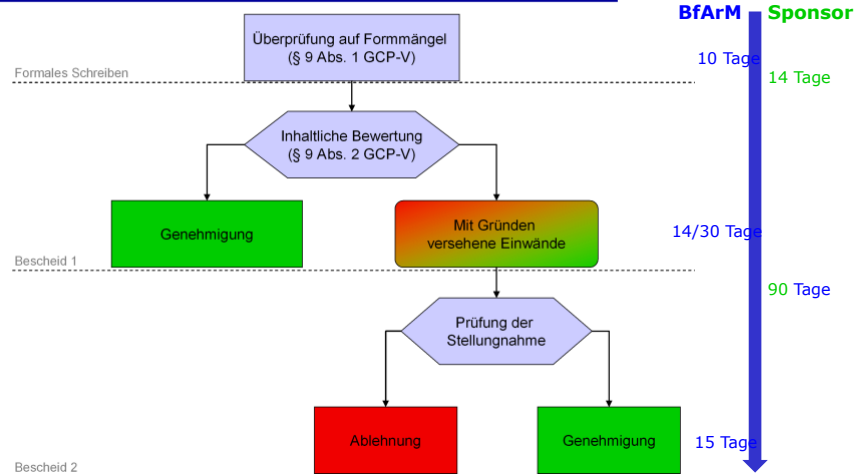
- Einführung
- Erfahrungen
- Verfahrensablauf
- VHP Dossier
- Vor-/Nachteile
- Links

## Klinische Prüfung – Rechtlicher Rahmen

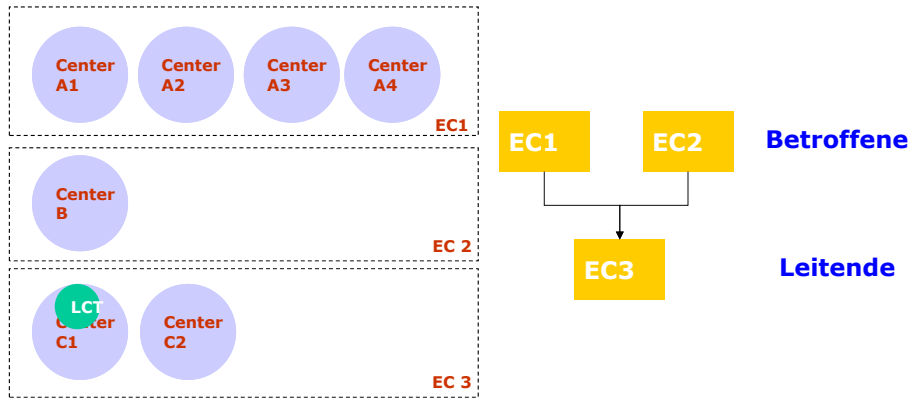
- **Europa:**  
Richtlinie 2001/20/EG regelt Klinische Prüfung  
Gute klinischen Praxis einzuhalten (GCP; ICH E6 (R1))
- **Deutschland: Arzneimittelgesetz (AMG)**  
GCP-Verordnung
- **Start der klinischen Prüfung gemäß §42 AMG**  
zuständige Ethik-Kommission **zustimmend bewertet**  
zuständige Bundesoberbehörde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

## BfArM/PEI

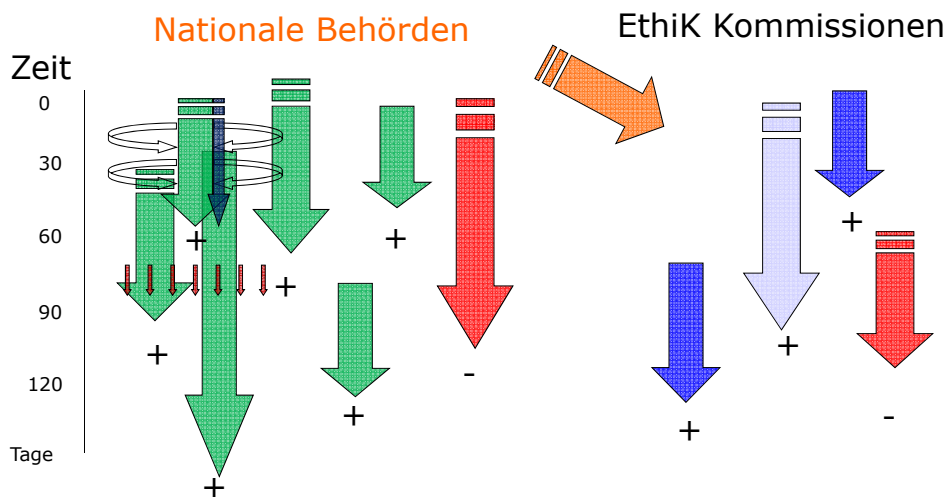
### Ablauf des Genehmigungsverfahrens



## Ethik Kommission/en



## Multinationale Klinische Prüfung



## Voluntary Harmonisation Procedure VHP

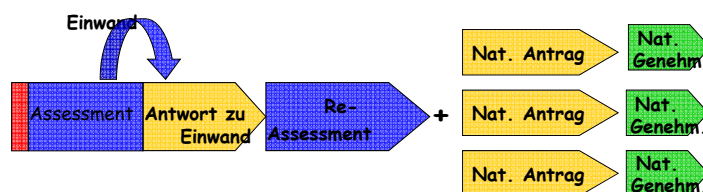
CTFG  
(Clinical trial facilitation group der HMA)  
entwickelte und optimiert/e ein freiwilliges  
koordiniertes Verfahren, das VHP

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

## VHP

*one stop shop*

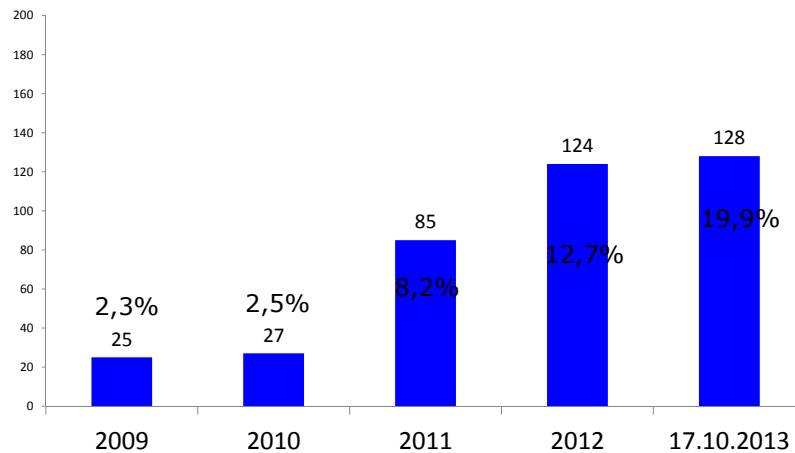
- 1 Adresse - VHP Koordinator
- 1 einheitlicher Dokumentensatz
- z.T. inklusive Ethikkommission



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?

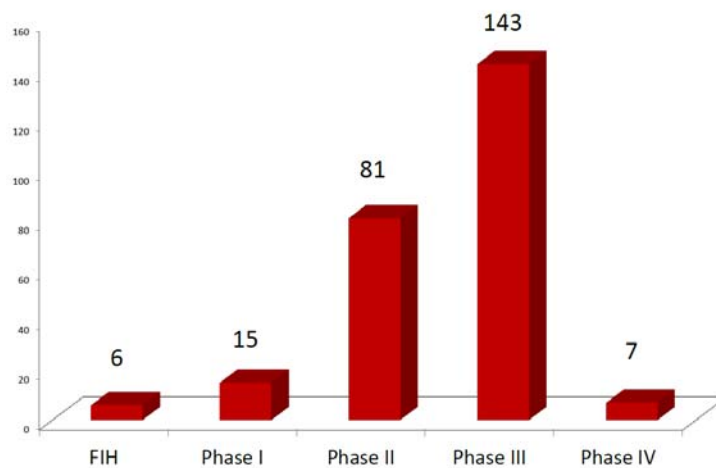
- Antragsstelle/Sponsoren  
Kommerzielle 89,7%  
Nicht-Kommerzielle 10,3%

Verschiedenste Sponsoren und Regionen

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

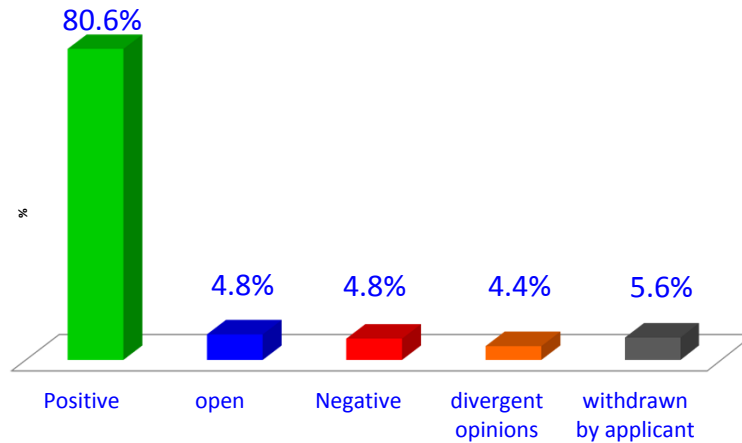
HMA, 12/2012

## 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

<b>Phase 2 VHP Assessment- Schritt I</b>	
Tag 1	Start des VHP
Tag 32*	Keine Einwände: Information vom VHP-K an Antragsteller: Zustimmung
	<b>VHP Ende Start Phase 3 →Nationaler Schritt</b>
Tag 32	Einwände vorhanden: Übermittlung der Einwände durch VHP-K an Antragsteller und beteiligte nationale Behörden (Antwort muß binnen 10 Tagen eingereicht werden)
	<b>Tag 40 – Tag 60 VHP Assessment- Schritt II</b>
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	<b>VHP Ende Start Phase 3 →Nationaler Schritt</b>
Tag 60	Überarbeiteter KPA nach interner Diskussion genehmigungsfähig: Information vom VHP-K an Antragsteller: Zustimmung	<b>VHP Ende Start Phase 3 →Nationaler Schritt</b>
	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	<b>VHP 'Konditionen' Ende</b> <b>Start Phase 3</b> <b>→Nationaler Schritt</b>

## Nationale Phase **nach** VHP

Phase 3	Nationaler Schritt
Binnen 20 Tagen nach Erhalt 'Genehmigungs-fähigkeit'	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' <b>zu jedem beteiligten Mitgliedsstaat</b> 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

- $\geq 2$  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](mailto:VHP-CTFG@VHP-CTFG.eu)  
Tel. 06103 77 1810

VHP Koordinator Fragen/Infos: [VHP@pei.de](mailto: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](mailto:vhp-bfarm@bfarm.de)

VHP-Seite

[http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/1\\_vorDerZul/klinPr/VHP-Verfahren/VHP-node.html](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](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](http://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/pu/klinische-pruefung/liste-ethik-kommissionen-vhp.pdf?__blob=publicationFile&v=3)