



*Klinische Prüfung: Praktische Aspekte bei der
Umsetzung der EU Regulation 536/2014*

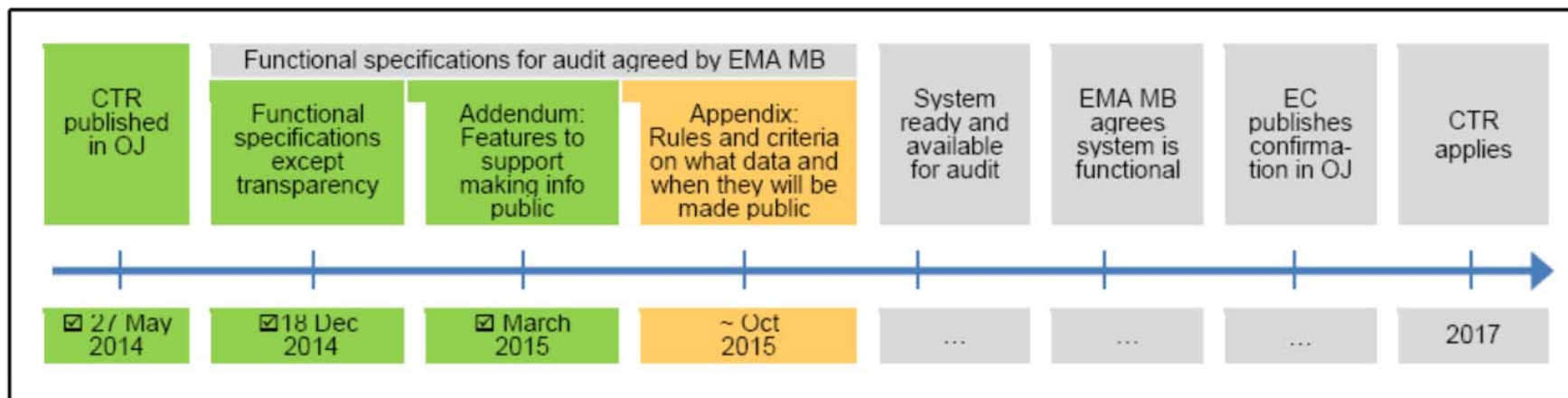
- aus Sicht der pharmazeutischen Industrie

Anwendung der EU-CTR
- noch unklar...

Anwendung der EU-CTR

Auch die EMA sieht Anwendung nicht vor 2017

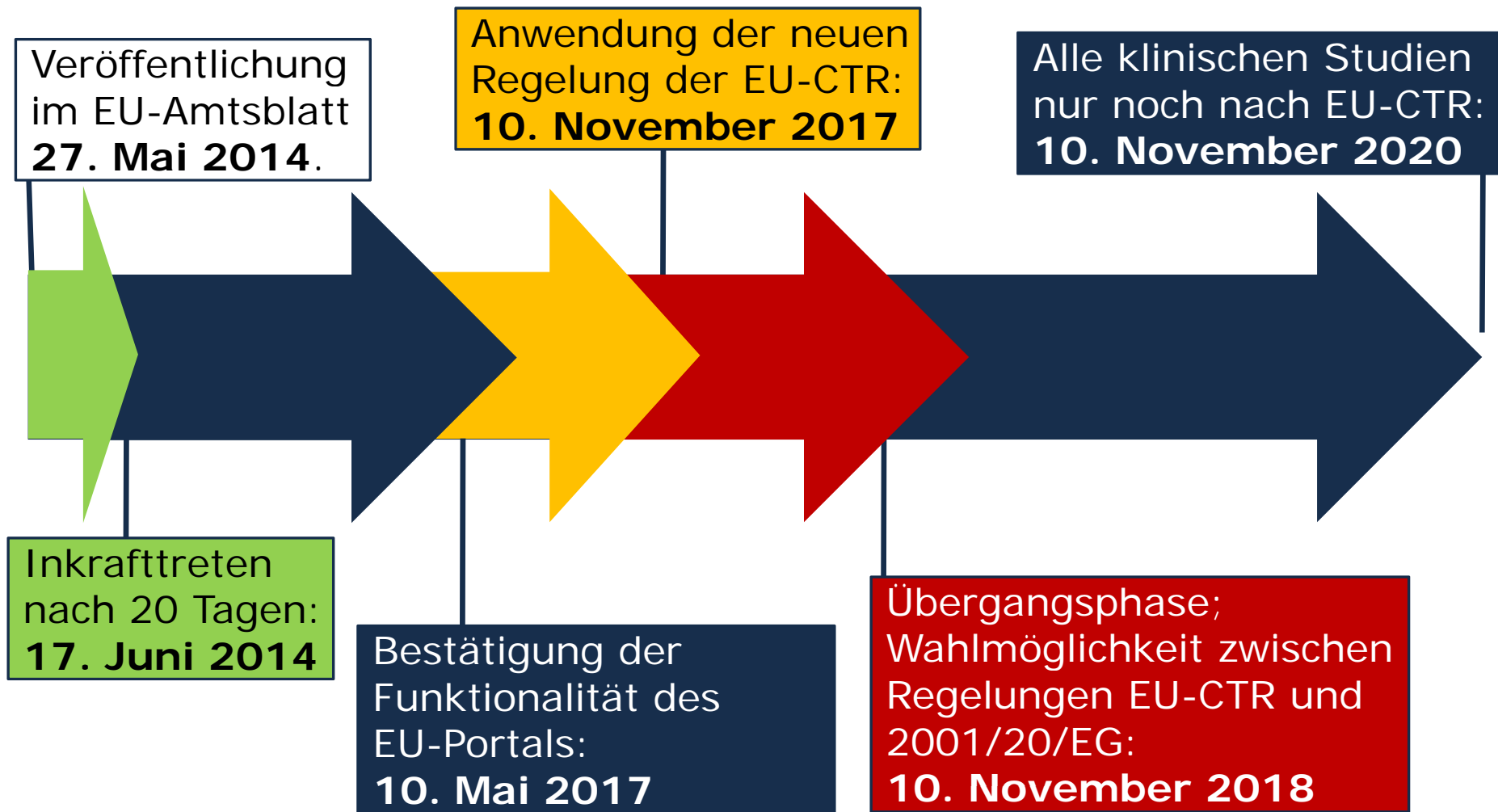
Figure 1: EMA key milestones for design and development of the EU portal and the EU database



Source: EMA 2015, CTR (OJ: Official Journal of the EU / EC: European Commission, MB: Management Board)

Letzter Informationsstand: *the Regulation will come into application by the end of 2017....*

Anwendung der EU-CTR – EU-Portal entscheidet... fiktive Datumsangaben...



EU-Portal und Transparenz

Gesamte Antragstellung
elektronisch über neues
EU-Portal...

...dabei ist weitgehende
Transparenz vorgesehen.

Neues EU-Portal – Transparenz

- **Grundprinzip Transparenz:** Weitgehend alle Daten aus **EU-Portal** sollten öffentlich zugänglich sein, mit Ausnahme der Daten und Informationen oder Teilen davon, die aus folgenden Gründen vertraulich behandelt werden müssen (Verordnung (EU) Nr. 536/2014, Artikel 80, 81):
 - **Schutz personenbezogener Daten**
 - **Schutz von Betriebs- und Geschäftsgeheimnissen**
 - **Schutz vertraulicher Mitteilungen zwischen den MS**
 - **Gewährleistung einer wirksamen Überwachung**

Neues EU-Portal – Transparenz

- **Folgende Informationen sollen veröffentlicht werden:**
 - **Hauptcharakteristika der klinischen Prüfung** (Konzept, wissenschaftl./ therapeut. Ansatz, Titel, IMPD, Behandlungsarme, Teilnehmerpopulation & Anzahl, Einschluss-, Ausschlusskriterien, Endpunkt)
 - Schlussfolgerung der **Bewertung und Entscheidung** über die klinische Prüfung.
 - **Zeitlinien der Studie** (in verschiedenen Ebenen zu aktualisieren – z. B. Studienstart weltweit, EU, MS; Start der Rekrutierung dito; Ende der klinischen Prüfung MS, EU, weltweit; Ende der Rekrutierung dito)
 - **Wesentliche Änderungen** der klinischen Prüfung

Neues EU-Portal – Transparenz

- **Folgende Informationen sollen veröffentlicht werden:**
 - **1 Jahr nach Ende der klinischen Prüfung:** Aggregierte Ergebniszusammenfassung und zusätzlich eine laienverständliche Ergebniszusammenfassung... (Standards?)
 - **Vollständiger Clinical Study Report (CSR)** wird 30 Tage nach Abschluss **eines zugehörigen Zulassungsverfahrens öffentlich...**
 - Bedeutet aber auch: **Kein CSR öffentlich zugänglich bei Studien, die nicht für ein Zulassungsverfahren benutzt werden...**

(Verweildauer in der Datenbank: Minimum 25 Jahre oder bei zugelassenen Arzneimittel solange wie auf dem auf Markt erhältlich + 10 Jahre)

Neues EU-Portal – Transparenz

- **Folgende persönliche Daten sollen öffentlich werden:**
 - **Informationen zu Prüfzentren & Prüfern** (z. B. Liste der Prüfer – inkl. CV, Training)
 - Verbleib: solange die klinische Prüfung in Datenbank enthalten ist.
- **Folgende persönliche Daten werden nicht öffentlich:**
 - persönliche Daten der **Prüfungsteilnehmer**.
 - Daten von **Prüfern, Antragsteller oder Personal der Antragsteller**, die eine Identifikation der Personen ermöglichen könnten – z. B. keine Veröffentlichung von Kontaktdetails (Telefonnr., Adressen).

Neues EU-Portal – Transparenz

- **Veröffentlichung von Betriebs- & Geschäftsgeheimnissen:**
 - **Beantragung durch Sponsor**, bestimmte Informationen nicht zu veröffentlichen, ggf. zeitlich begrenzt (dann Schwärzung von bestimmten Bereichen...)
 - Beachten: Festlegung des **Veröffentlichungszeitpunktes** durch **Abwägung von Schutz der Betriebs- & Geschäftsgeheimnisse und vorrangigem öffentlichem Interesse** durch Einteilung der klinischen Prüfung in Kategorien: frühe Phasen/Entwicklung, informativ/konfirmatorisch, therapeutische Anwendung
 - **Aufhebung des Schutzes bei „vorrangigem öffentlichem Interesse“** (Entscheidungsprozess außerhalb der Datenbank durch betr. MS, EMA und EU-Kommission) möglich.

Neues EU-Portal – Transparenz

- **Vertrauliche Kommunikation der MS untereinander wird nicht veröffentlicht:**
 - Grund: Sicherstellung der Erstellung des Bewertungsberichts ohne jegliche Einflussnahme
 - aber: Veröffentlichung des finalen Berichtes

Neues EU-Portal – Transparenz

- **Auch veröffentlicht werden:**

- **Inspektionsberichte:**

- finaler Inspektionsbericht, es sei denn laufende Verfahren
- Berichte von Drittlandinspektionen (mind. Zusammenfassung in amtlicher EU-Sprache)

- **Kontrollberichte der EU-Kommission**

- **Berichte über schwerwiegende Verstöße** nach Bewertung und Bekanntgabe des Ergebnisses

- **Meldeverpflichtungen (sonstige, dringende):** z. B. vorübergehende Unterbrechung, vorzeitiger Abbruch nach Notifizierung bzw. Bewertung

Neues Genehmigungsverfahren:

- ein Dossier
- aus zwei Teilen
- diese werden getrennt bewertet
- nur ein Votum pro MS zu Teil I
- kurze Fristen (besonders für die Antragsteller und Ethik-Kommissionen...)
- insgesamt Mitteilung einer Entscheidung!

Neues Genehmigungsverfahren - Probleme

- **Implizite Genehmigung** (tacit approval) bei Ablauf der Frist für die beteiligten Mitgliedstaaten bei Bewertung zu Teil I - OK.
- **Offene Aspekte:** Die Regelung in der EU-CTR klärt nicht alle notwendigen Teilschritte im Hinblick auf die implizite Genehmigung:
 - Was ist mit dem berichterstattenden MS in Teil I, wenn dieser nicht fristgerecht auf Basis der Rückmeldungen aus den beteiligten MS das gemeinsame Votum erstellt?
 - Was passiert bei Teil II, wenn der betreffende MS kein Votum zu Teil II ausspricht?
- Dazu bestehen unterschiedliche Auslegungsansätze – ist noch auf EU-Ebene zu klären... die Antragsteller brauchen hier Klarheit!

Neues Genehmigungsverfahren - Probleme

- **Beachten: kurze Reaktionszeiten für die Antragsteller!**
 - 10 **Kalendertage** bei formalen Mängeln,
 - 12 **Kalendertage** bei inhaltlichen Rückfragen.
- Folge für den Sponsor bei Nichteinhaltung der Frist:
Implizite (= automatische) **Rücknahme eines Antrages!**
- Eine Neueinreichung ist ohne Probleme möglich, aber
kompletter Neustart des Verfahrens inkl. aller Fristen und Kosten!
- **Kommunikation mit den Antragstellern**
 - EU-CTR sieht den in Deutschland bewährten Ansatz des wissenschaftlichen Austausches zwischen Antragstellern und Behörden/Ethik-Kommissionen nicht mehr vor!

Grundprinzipien des neuen EU-
Genehmigungsverfahren...

...haben Auswirkung auf die
nationale Umsetzung in
Deutschland

Wie könnte ein „deutsches System“ aussehen?

- **Klare Struktur des Ablaufs und effizienter Ablauf zu dem einen „nationalen Votum“ unabdingbar!**
 - Antragsteller haben Interesse an einem klaren Ablauf bzw. klaren Aufgabenteilung, um Problemen vorzubeugen und den Antrag möglichst optimal vorbereiten zu können.
 - Das „nationale Votum“ auf deutscher Ebene muss sich aus dem Votum der Bundesoberbehörden und der beteiligten Ethik-Kommission zusammensetzen.
 - Klare Struktur des Ablaufs auf dem Weg zum nationalen Votum notwendig – dies muss über ein effizientes und fristgerechtes Verfahrens auf nationaler Ebene sichergestellt sein.



Wie könnte ein „deutsches System“ aussehen?

- **Aufteilung des Antragsdossier:** EU-CTR gibt nur die Aufteilung des Antragsdossiers vor: Generelle Aspekte (Teil 1) und nationale Aspekte (Teil 2).
- Im nationalen Gesetz/System muss daher die **Aufgabenteilung** zwischen den Mitgliedsstaaten bzw. Behörden und Ethik-Kommissionen eindeutig festgelegt werden.
 - **Also:** Nationale Regelungen der genauen Aufgabenabgrenzung zwischen Behörden und Ethik-Kommissionen notwendig.



Wie könnte ein „deutsches System“ aussehen?

Infrastrukturelle Professionalisierung der Ethik-Kommissionen

- Hoher Anspruch an Ethik-Kommissionen, die am Bewertungsprozess (insbesondere Bewertungsverfahren Teil I) teilnehmen:
 - Sitzungsfrequenzen, Strukturen und Ausstattung um die Einhaltung der knappen Fristen zu gewährleisten (z. B. brauchen Ethik-Kommissionen angemessen ausgestattete Geschäftsstellen).
 - Neue Kommunikationswege (z. B. verschlüsselte E-Mails) mit Bundesoberbehörden und anderen Ethik-Kommissionen erforderlich - technische Ausstattung; gemeinsame Lösungsansätze.
 - **Positiv:** geplante Pilotphase der Bundesoberbehörden und Ethik-Kommissionen...



Wie könnte ein „deutsches System“ aussehen?

- **Registrierung:** Öffentlich-rechtliche Ethik-Kommissionen, die sich an dem neuen EU-Verfahren beteiligen wollen, sollen sich bei einer festzulegenden Stelle registrieren; mögliche Anforderungen für eine Registrierung sind zu definieren:
 - Wer soll Registrierung durchführen/überwachen? Wer ist zuständig? Was passiert, wenn Voraussetzungen sich ändern?
 - Wie/von wem kann/soll/muss die ausreichende finanzielle Ausstattung bzw. Ausstattung mit personellen Ressourcen der Ethik-Kommissionen sichergestellt werden?



Wie könnte ein „deutsches System“ aussehen?

- **Wegfall des „Leiters der klinischen Prüfung“** macht ein neues Zuordnungsprinzip zur Festlegung der national zuständigen Ethik-Kommission erforderlich:
 - Möglicher Ansatz: **Rollierendes System** zur Festlegung der auf nationaler Ebene für das Verfahren **zuständigen Ethik-Kommission** (z. B. über fachliche Kompetenz, Kapazität oder Standortschlüssel?)
 - Wichtig: Automatische Festlegung der zuständigen Ethik-Kommission (gerade wegen Teil I) unabdingbar, damit keine zeitlichen Verzögerungen entstehen...



Wie sollte ein „deutsches System“ aussehen? – Chancen nutzen!

- **Fristenverkürzung bei der Bearbeitung von Anträgen für Phase I Studien:** Die Verordnung setzt Maximalfristen. National durchgeführte Phase I-Studien könnten in kürzerer Zeit als Studien der Phasen II, III und IV bewertet werden.
- **Fristenverkürzung bei der Bearbeitung von Anträgen für mononationale Studien:** Analog könnten für Studien, die nur in Deutschland durchgeführt werden, kürzere Fristen vorgesehen werden. Das könnte insbesondere dem Bereich der akademischen klinischen Forschung helfen.



Wie sollte ein „deutsches System“ aussehen? – Chancen nutzen!

- **Keine unnötigen Doppelungen in den Regelungen - Beispiele:**
 - Streichung des § 42b AMG; alle heute bereits gültigen Transparenzforderungen (Registrierung, Abschlussbericht) sind über das Portal erfüllt.
 - Streichung der Absätze 2 bis 4 in § 7 GCP-V, da Antragsunterlagen über EU-CTR festgelegt werden und Antragstellung nur über EU-Portal laufen darf.



Wie sollte ein „deutsches System“ aussehen? – Chancen nutzen!

- **Lösung der BfS-Problematik in Deutschland überfällig:**
Zusätzliche Genehmigung durch BfS - verursacht aktuell im EU-Vergleich Verzögerungen von 2 bis 16 Monaten für klinischen Prüfungen mit Begleitdiagnostik.
 - Studien mit Begleitdiagnostik („vereinfachtes Verfahren“) prüft nur noch die zuständige Bundesoberbehörde (BfArM/PEI) im Rahmen des EU-Verfahrens. Keine zusätzliche Genehmigung für klinischen Prüfungen mit Begleitdiagnostik durch das BfS – die neue Richtlinie 2013/59/EURATOM lässt dies zu!
 - Bei anderen Studien (z. B. mit Radiopharmazeutika) im „Vollverfahren“ beim BfS Einführung klarer Fristen inkl. Genehmigungsfiktion!



Zusammenfassung

- **Der EU-Prozess macht in der Umsetzung diverse Anpassungen der Regelungen in Deutschland notwendig** und wird die Aufgaben und das Zusammenspiel von Behörden und Ethik-Kommissionen national verändern – eine Pilotphase soll dies ab 2015 testen...
- **Aktuelles Verfahren in Deutschland war leider nicht beispielgebend für neues EU-Verfahren.** Die Regelung in der EU-CTR folgt dem System in UK (positiv: kurze Fristen; negativ: viele Rücknahmen, hoher Anteil an abgelehnten Anträgen - Kosten).
- **Bei der nationalen Anpassung der Regelungen zu klinischen Prüfungen sollten die Stärken des Forschungsstandortes Deutschlands gewahrt werden.**

**Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!**

Fragen?

Dr. Thorsten Ruppert
E-Mail: t.ruppert@vfa.de
Tel.: 030-2060-4305

