

# Update zur Umsetzung der Verordnung (EU) 536/2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln

Insa Bruns, Geschäftsstelle des KKS-Netzwerks



## Genehmigung einer multinationalen klinischen Prüfung mit Humanarzneimitteln

**RL2001/20/EG**



- **Unterlagen separat bei Behörden und EKs aller beteiligten MS** einzureichen / **unterschiedliche Form und Vorgaben** zur Einreichung
- **Getrennte Bewertung** durch die einzelnen **MS** und (je nach Verfahren) innerhalb der MS durch **Behörden** und / oder **EK**
- Keine abgestimmte Rückmeldung: **Zusammenführung / Konsolidierung** aller Anmerkungen durch den **Sponsor**
- **Zwei Entscheidungen für Deutschland:** BOB und EK
- **Multiple Gebühren:** BOB, EK je MS

## Genehmigung einer multinationalen klinischen Prüfung mit Humanarzneimitteln

### RL2001/20/EG

- Unterlagen separat bei Behörden und EKs aller beteiligten MS einzureichen / unterschiedliche Form und Vorgaben zur Einreichung
- Getrennte Bewertung durch die einzelnen MS und (je nach Verfahren) innerhalb der MS durch Behörden und/oder EK
- Keine abgestimmte Rückmeldung: Zusammenführung / Konsolidierung aller Anmerkungen durch den Sponsor
- Zwei Entscheidungen für Deutschland: BOB und EK
- Multiple Gebühren: BOB, EK je MS

### EU-VO 536/2014

- **Ein Antragsdossier** für alle betroffenen Mitgliedstaaten einmalig **elektronisch** über **zentrales Portal** einzureichen (betrifft **alle klinischen Prüfungen; BOB und EK**)
- **Gemeinschaftliche Bewertung zentraler Aspekte** durch alle MS (BOB und/oder EK; ein MS als berichterstattender MS) = **Teil I / Nationale Bewertung weiterer Aspekte** durch betroffenen MS (BOB und / oder EK) = **Teil II**)
- **Abgestimmte Rückmeldung** an Sponsor
- **Eine einzige Entscheidung** für jeden MS
- **Eine einzige Gebühr** im Verfahren je MS

## Antragsdossier

### EU Portal (EMA)

#### Bewertung Teil I – „Zentral“

- **minimalinterventionelle** klinische Prüfung
- **Therapeutischer Nutzen & Nutzen für öffentliche Gesundheit**; u. a. Relevanz der klinischen Prüfung inkl. Begründung Population, Eigenschaften Prüfpräparate, Zuverlässigkeit/Belastbarkeit der Daten
- **Risiken & Nachteile** für die **Prüfungsteilnehmer**
- **Herstellung/Einfuhr** der IMPs/AMPs
- **Kennzeichnung**
- **Prüferinformationen**

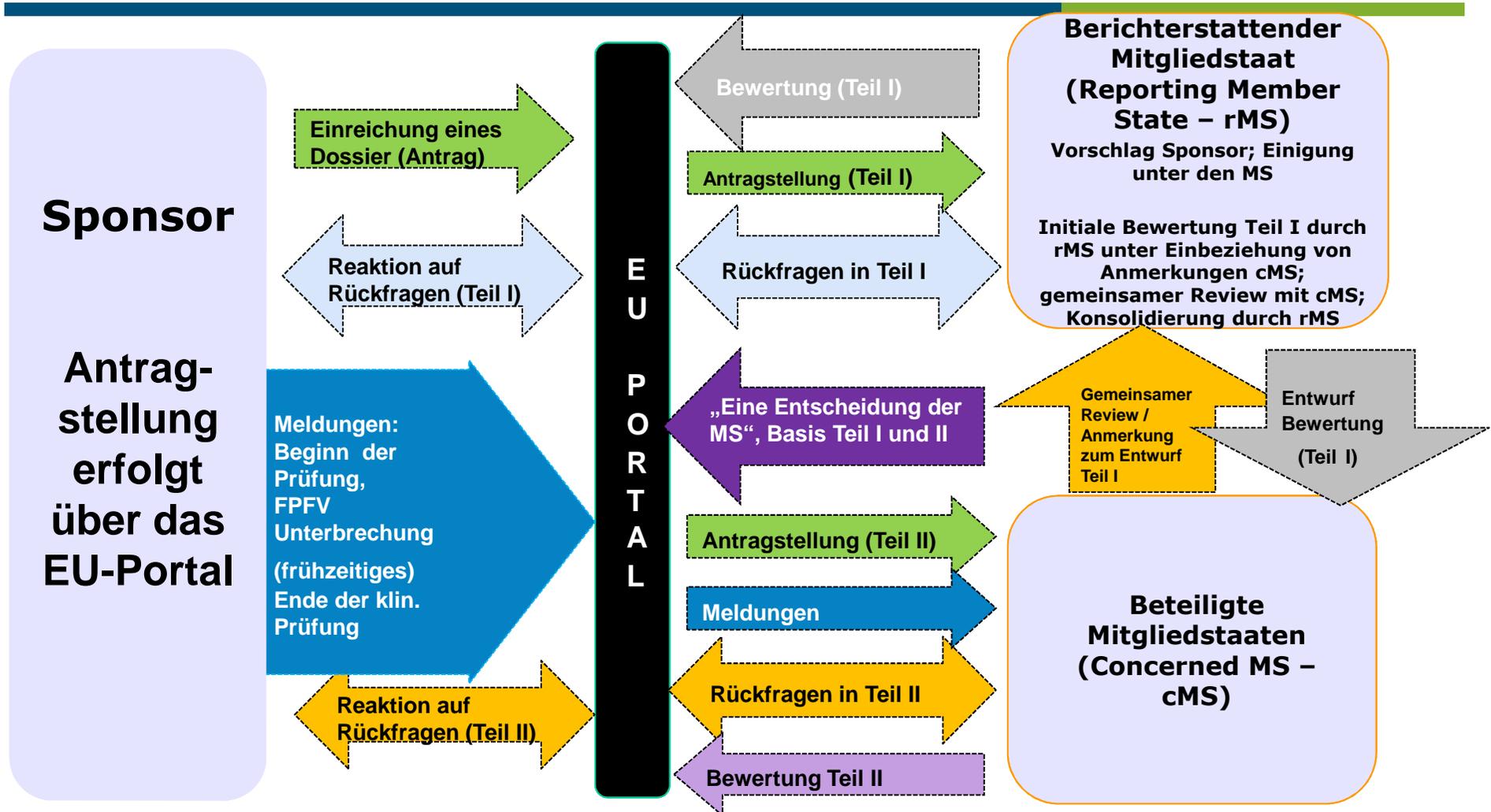
#### Bewertung Teil II – „Nationale Aspekte“

- Einhaltung der Voraussetzungen für die **Einwilligung** nach Aufklärung
- **Vergütung oder Aufwandsentschädigung** Prüfer/Prüfungsteilnehmer
- **Rekrutierung** von Prüfungsteilnehmern
- **Datenschutzaspekte**
- **Eignung** der an der Durchführung einer klinischen Prüfung **mitwirkenden Personen**
- **Eignung der Prüfstellen**
- **Schadenersatzregelungen**
- **Biologische Proben** (Gewinnung/Lagerung/zukünftige Nutzung)

adaptiert nach Ruppert / vfa

## “Koordiniertes Bewertungsverfahren”

<b>Part I</b> <b>(“reporting member state”)</b>	<b>Part II</b> <b>(“concerned member state”)</b>
Anforderungen, die <u>identisch</u> sind für alle Member States	Anforderungen, die <u>unterschiedlich</u> sind in den Member States
Erstbewertung (“Assessment”) durch den “reporting Member State”, dann koordinierte Bewertung durch alle cMS sowie Erstellung Bericht durch rMS	Bewertung durch jeden “concerned Member State” 
“reporting Member State“ leitet die finale Bewertung weiter .... 	Entscheidung des Mitgliedstaats (Genehmigung, Genehmigung unter Auflagen, Versagung) und “concerned Member State” benachrichtigt den Sponsor via EU-Portal
Adaptiert nach: Wachenhausen/Dienemann, EUCOPE Board Meeting, 17.10.2012	 <b>Eine nationale</b> Genehmigung

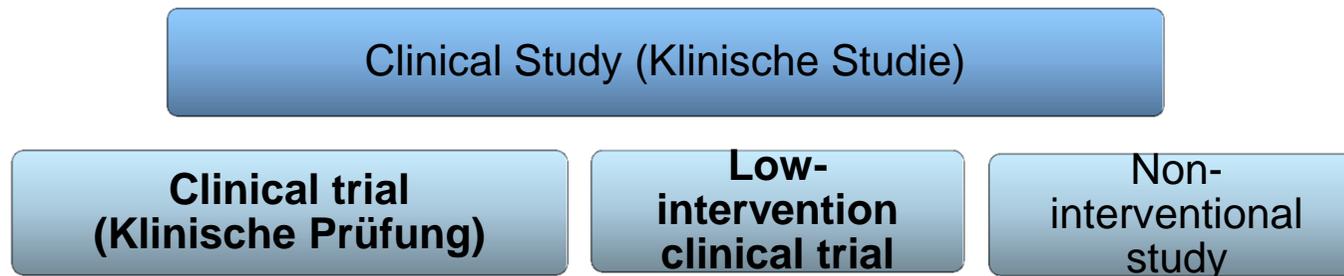


**EMA (in Zusammenarbeit mit MS und Kommission):** Aufstellung und Wartung des EU Portals (entry point) und der EU-Datenbanken (repository).

adaptiert nach Ruppert / vfa

## Definition “Clinical Trial”

Konzept der “clinical study”: “**Clinical trial**” ist ein Teil davon:



Für “low-intervention trial” Vereinfachungen

-> Die Verordnung gilt nicht für “non-interventional studies”.

## Regulation EU 536/2014: Paradigmenwechsel

- Supranationales Genehmigungsverfahren
- Behörde und EK in einem Verfahren
- Harmonisiertes Antragsdossier (Englisch)
- e-Antrags-/Kommunikationsportal: EMA: Transparenz
- Verlässliche (planbare, aber enge) Timelines
- Klare Kostenstruktur
- Risikobasierter Ansatz
- Co-Sponsor-Regelung
- QM-Maßnahmen

**Unmittelbar geltendes Recht**

Nach Sudhop: Grundzüge der Verordnung 536/14, BfArM 23.01.2015



- **Verabschiedung durch Europäisches Parlament (02.04.2014) und Europäischen Rat (14. April 2014)**
- Veröffentlichung im **Amtsblatt** der Europäischen Union: **27. Mai 2014**
- **In Kraft getreten am 16.06.2014** (20 Tage nach Veröffentlichung)
- Die Verordnung ist **in allen ihren Teilen verbindlich** und **gilt unmittelbar in jedem Mitgliedstaat** (**Ausnahme: die Regelungen, bei denen es nationalen Spielraum gibt** → **Änderung AMG**)  
Sie gilt für alle klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln, auch rein nationale.
- **Geltung: 6 Monate nach Veröffentlichung von Funktionalität von EU-Portal und EU-Datenbank, Plan derzeit: Oktober 2018.**  
Dann Aufhebung Richtlinie 2001/20/EG: Lange Übergangsregelungen

## Umsetzung der Verordnung (EU) 536/2014

EUROPÄISCHE EBENE	NATIONALE EBENE
<p><b>Spezifikation Datenbank und Transparenzregelungen</b> verabschiedet 2015</p> <p><b>Leitfäden zur Implementierung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Risk proportionate approaches in clinical trials</li> <li>- Summary of CT results for Laypersons</li> <li>- Definition of IMPs and use of AMPs</li> <li>- Ethical Consideration for Clinical Trials on Medicinal products conducted with Minors</li> </ul> <p>Konsultationsphase beendet am 31.08.2016; noch nicht verabschiedet</p>	<p><b>Viertes Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften,</b> am 24.12.2016 in Kraft getreten</p> <p><b>Ausnahme: Artikel 2, 4, 5, 6, 8 und 10.</b> Diese treten sechs Monate nach Veröffentlichung der Mitteilung über die Funktionsfähigkeit von EU-Portals und Datenbank in Kraft. Voraussichtlich Q4/2018</p> <p><b>Artikel 1 und Artikel 2 betreffen AMG</b> (Neufassung §§ 40, 40a, 40b, 40c, 40d, 41, 42, 42a, 42b)</p> <p>GCP-Verordnung: tritt sechs Monate nach Veröffentlichung der Funktionsfähigkeit von EU-Portal und Datenbank außer Kraft.</p>

## Umsetzung der Verordnung (EU) 536/2014

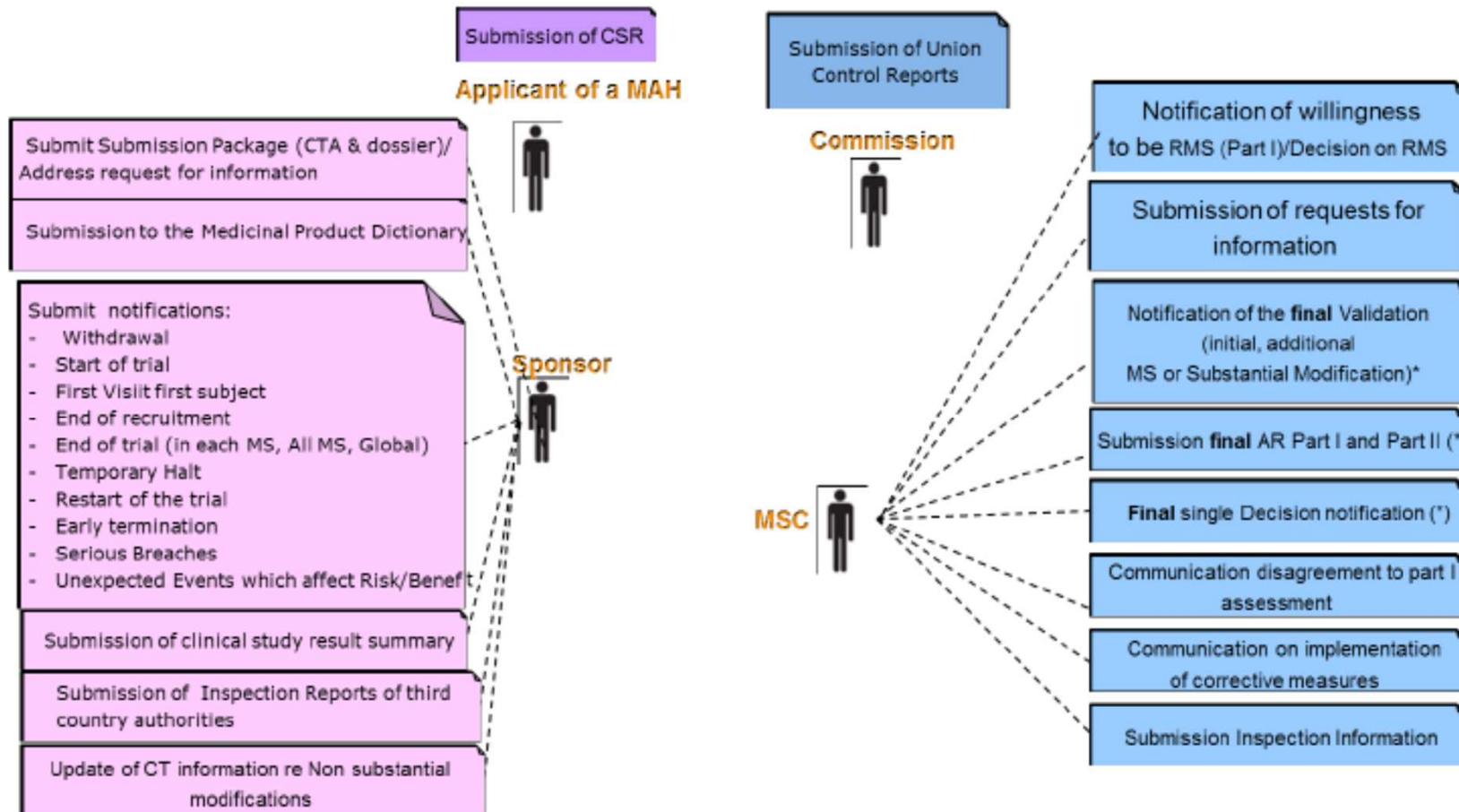
EUROPÄISCHE EBENE	NATIONALE EBENE
<p><b>EMA: EU-Portal und EU-Datenbank</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Stakeholder-Treffen</li> <li>- User-Acceptance-Tests</li> <li>- Audit der Funktionalität des Portals</li> </ul> <p>Derzeit UAT 5</p> <p>Minimale Auditversion</p> <p>Problematik:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Brexit</li> <li>- Wechsel des Dienstleisters</li> </ul>	<p><b>Erlass einer Verfahrensordnung</b> (gemäß Art. 1 Viertes Änderungsgesetz § 41 c )</p> <p>Entwurf noch nicht veröffentlicht</p> <p>nachfolgend:</p> <p><b>Anträge auf Registrierung durch EKs</b> (bis 31.07.2017)</p> <p><b>Registrierung der EKs durch BOB</b> (bis 30.09.2017)</p> <p><b>Erlass Geschäftsverteilungsplan durch EKs</b> (LKP fällt weg)</p>

## Umsetzung der Verordnung (EU) 536/2014

EUROPÄISCHE EBENE	NATIONALE EBENE
	<p><b>Pilotprojekt von BOBs und EKs</b>            Start: Oktober 2015            Stand Ende Jan. 2017:            - 26 Verfahren, davon                19 abgeschlossen,                1 Antrag zurückgezogen            - 32 EKs nehmen am Verfahren teil</p>
	<p><b>“Strahlenschutzgesetz”:</b>            Zeitplan:            10.03.2017: Bundesratsplenum            09.03.2017: 1. Lesung im Bundestag            27.03.2017: Anhörung im Umweltausschuss des Bundestages            27./28.04.17: 2./3. Lesung im Bundestag            12.05.2017: Bundesrat</p>

# Stand der Umsetzung: Europäische Ebene

# EU-PORTAL: AUSTAUSCH



**Rohdaten auf freiwilliger Basis**

## TRANSPARENZREGELN

### Veröffentlichung von Daten und Dokumenten: Drei Kategorien

- Kategorie 1: Phase-I-, Bioäquivalenz-, Bioverfügbarkeits- und Biosimilarity-Studien
- Kategorie 2: Phase-II- und Phase-III- Studien
- Kategorie 3: Phase-IV-Studien und minimalinterventionelle Studien

**Fristen** abhängig von

- **Kategorie**
- **Art** der Dokumente

**Zurückstellen der Veröffentlichung von Daten auf Antrag mit entsprechender Begründung möglich**

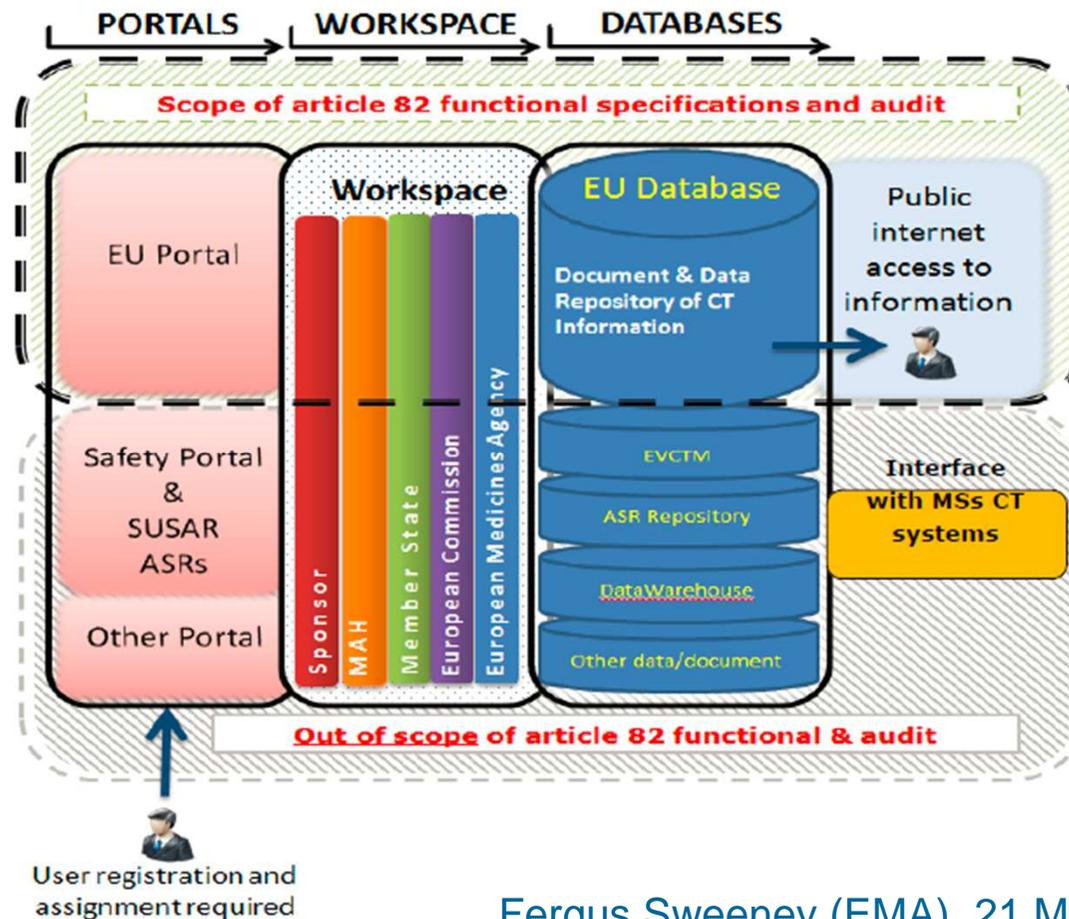
## TRANSPARENZREGELN

**Hauptprüfer:** Veröffentlichung folgender Daten in der Datenbank:

- **Namen** der Hauptprüfer sowie Namen und Adressen der Studienstandorte
- **Lebensläufe** der Hauptprüfer
- **ökonomische Interessen** oder **institutionelle Verbindungen**, die die Unparteilichkeit des Hauptprüfers beeinflussen könnten
- **Name der Person**, die eine **schriftliche Bestätigung** über die **Eignung der Einrichtungen** und der verfügbaren Ressourcen als Teil des Antragsdossiers verfasst

**Sponsor:** keine Veröffentlichung von Daten in Datenbank; Ausnahme: sofern Artikel 81 (2) der Verordnung Anwendung findet

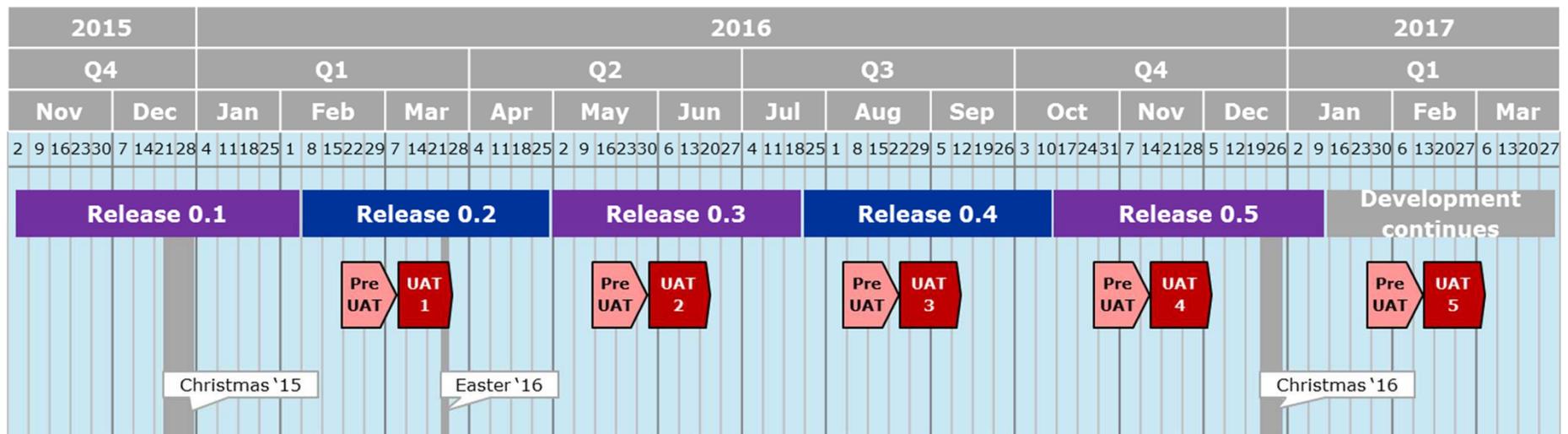
## EU-Portal und Datenbank



Fergus Sweeney (EMA), 21 May 2015, EUFEMED

## EU-Portal/EU-Datenbank

- Konsultationen zur technischen Spezifikation und den Transparenzbestimmungen (**Teilnahme KKS**)
- User Acceptance Testing der EMA mit Stakeholdern aus ganz Europa (**Teilnahme KKS**)



Quelle: EMA

## EU-PORTAL/DATENBANK

EU portal and EU database delivery time frame		
	Activity	Date
1.	Auditable Version released for audit, including implementation of auditable and non-auditable must requirements	July 2017
2.	Independent Audit commences	August 2017
3.	Development of remaining requirements commences	August 2017
4.	Independent Audit completed	November 2017
5.	Audit endorsed by EMA Management Board December	2017
<b>6.</b>	<b>European Commission notice published in Official Journal of the European Union</b>	<b>March 2018</b>
7.	Production Version completed, including implementation of remaining should requirements	July 2018
8.	Production Version go-live	September 2018
<b>9.</b>	<b>Regulation (EU) No 536/2014 becomes applicable</b>	<b>October 2018</b>
10.	Further upgrade and enhancement of the system completed	Q3 2019
11.	Directive on Clinical Trials 2001/20/EC no longer applicable	October 2021

**Brexit!**

**Wechsel des Dienstleisters!**

Quelle: EMA

# Stand der Umsetzung: Nationale Ebene

## Artikel 2, Viertes Änderungsgesetz

- **Antragsdossier** in englischer oder deutscher Sprache
- **Nationales Bewertungsverfahren** - Schnittstelle BOBs / EKs
  - Validierung:** durch BOB, EK nimmt Stellung
  - Teil I:** Zuständigkeit von BOB und EK (Ausnahme: CMC)  
BOB entscheidet, wobei die Stellungnahme der EK maßgeblich zu berücksichtigen ist
  - Teil II:** Zuständigkeit liegt ausschließlich bei EK
  - Ein Bescheid** über das Portal durch BOB (Klagegegner)  
(Bundes-EK)
- **Sicherheitsberichte und Nebenwirkungsmeldungen:** Einbindung der EK
- **Arztvorbehalt** bei Aufklärung; **Gruppennützige Forschung** bei nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen erlaubt, sofern Person als einwilligungsfähige volljährige Person dies nach ärztlicher Aufklärung schriftlich festgelegt hat
- **Keine Erleichterungen** für **clusterrandomisierte klinische Prüfungen**
- **Probandenversicherung**

## Artikel 1, Viertes Änderungsgesetz

### Kein LKP § 41 b, AMG: Verfahrensordnung und Geschäftsverteilungsplan

- **Zusammenarbeit** zwischen BOB und EK
- Einzelheiten des **Registrierungsverfahrens**
- **Fristen für STN** der EK
- feste **Gebührensätze** bzw. Rahmensätze für EK, Kriterien für Geschäftsverteilungsplan
- Vorgaben für Ersuchen zusätzlicher Informationen

Dr. J. Peters, BBB, 05. September 2016

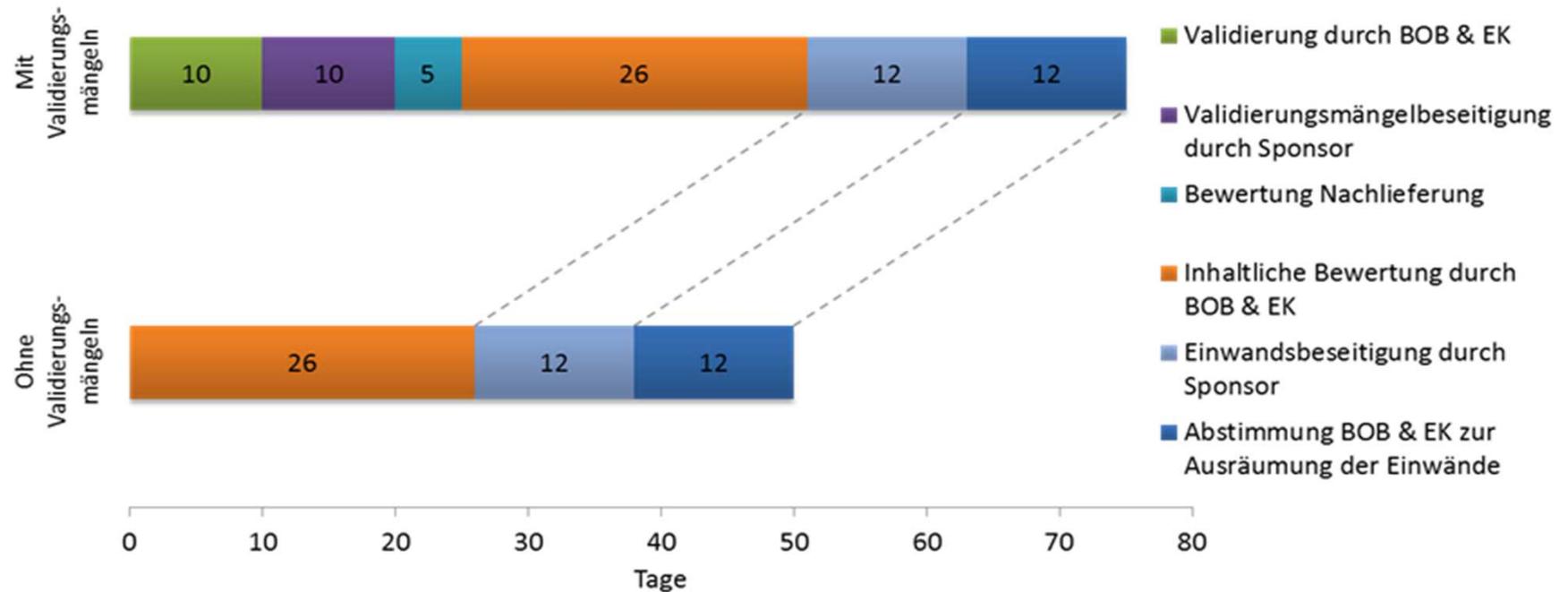
## **GEMEINSAMES PILOTPROJEKT „EU-VERORDNUNG“ von BOBs und EKs** (Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen, BÄK, BfArM, PEI)

### **Ziel:**

- Prozessgestaltung/-optimierung für das gemeinsame Assessment des **Teil I** eines Genehmigungsantrags (CTAs) durch EK und BOB
- Durchführung im Rahmen des (aktuellen) gesetzlichen Genehmigungsverfahren gemäß AMG und GCP-V
  - Rechtssicheres Verfahren
  - Bewertung aktiver (aktueller) CTAs, keine Dummies
- **Angelehnt** an die **Fristen** der **Verordnung (EU) 536/2014**
  - Soweit derzeit rechtlich möglich
- Erstellung eines internen Assessment Reports
  - Basis des VHP-Templates
- Weitgehende Berücksichtigung der (damals antizipierten) neuen nationalen Regularien

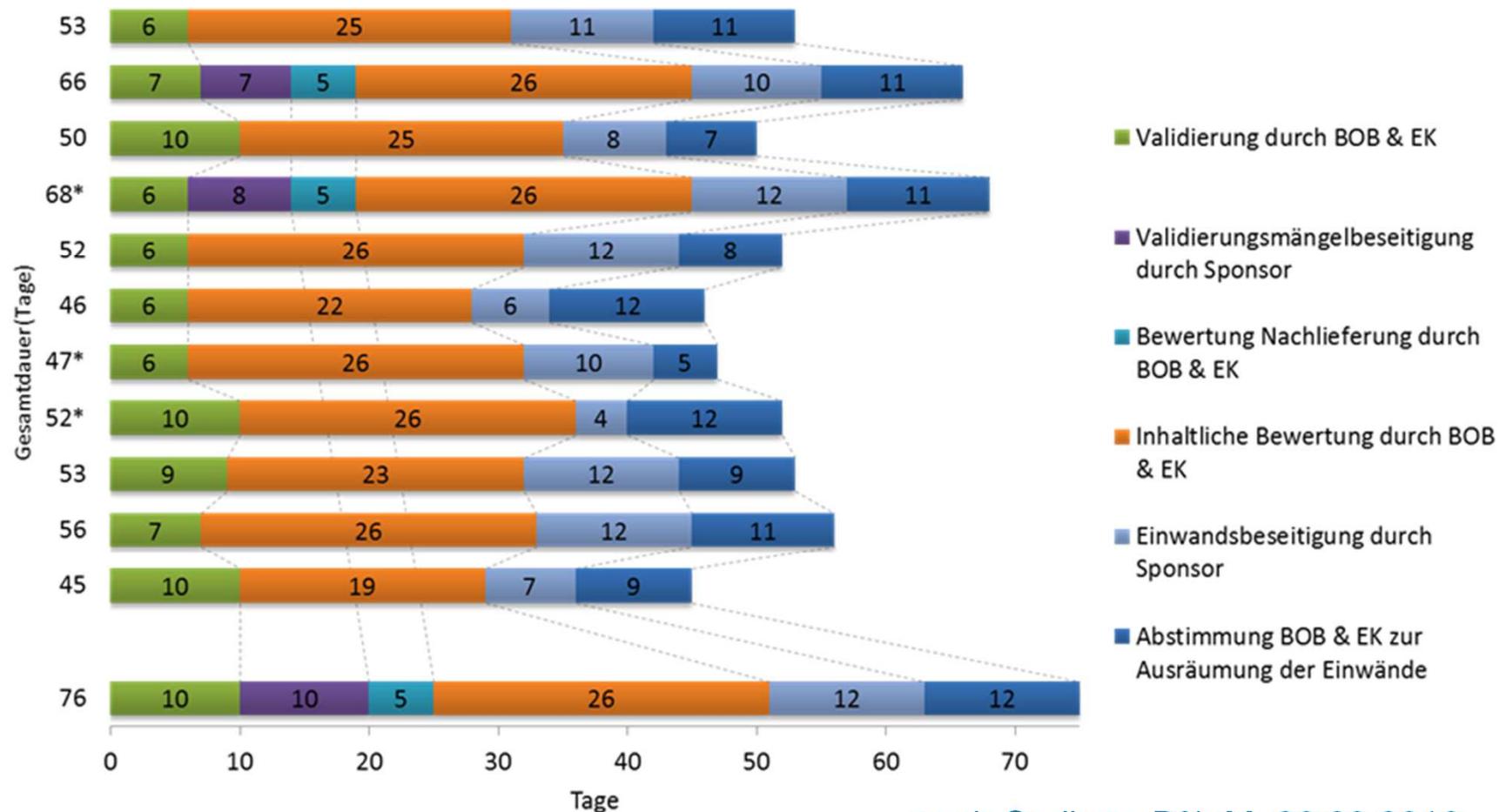
nach Sudhop, BfArM, 29.09.2016

## PILOTPROJEKT – MAXIMALFRISTEN



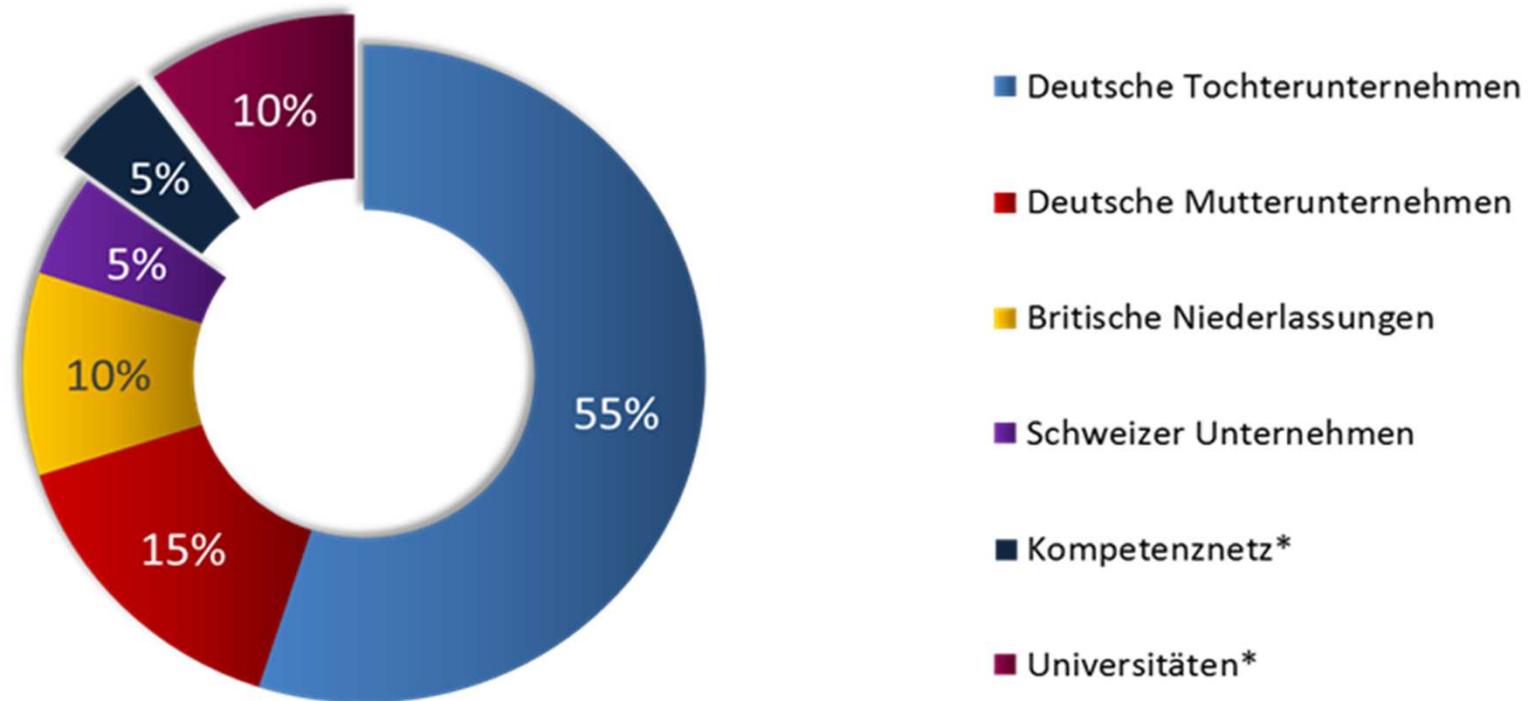
nach Sudhop, BfArM, 29.09.2016

## PILOTPROJEKT – VERFAHRENSDAUER UND FRISTENADHÄRENZ



nach Sudhop, BfArM, 29.09.2016

## PILOTPROJEKT – VERTEILUNG NACH SPONSOR-STATUS („LETTER OF INTENT“, n=20)



nach Sudhop, BfArM, 29.09.2016

## REGIERUNGSENTWURF – “STRAHLENSCHUTZGESETZ”

Unterscheidung zwischen **genehmigungsbedürftiger** und **anzeigebedürftiger** Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung am Menschen zum Zweck der medizinischen Forschung

- **Genehmigungsbedürftige Anwendung**

- Validierung: 21 Tage (+ ggf. 21 Tage Rückmeldung Antragsteller)
- Inhaltliche Prüfung: 90 Tage (Rückfragen?)

Vorschlag Bundesrat: Inhaltliche Rückfragen und Einwände einmalig innerhalb von 60 Tagen, Rückmeldung Antragsteller 30 Tage, Entscheidung Behörde 30 Tage nach Eingang der ergänzten Unterlagen)

- **Anzeigebedürftige Anwendung (Maximaldauer gesamt: 106 Tage)**

- Validierung: 14 Tage (+ ggf. 10 Tage Rückmeldung durch Antragsteller + 12 Tage Prüfung durch Behörde)
  - Inhaltliche Prüfung: 28 Tage (+ ggf. 21 Tage Rückmeldung durch Antragsteller und Abschluss der Prüfung innerhalb von 21 Tagen durch Behörde)
- Rückfragen im Verfahren durch Behörde: jeweils einmalig

## ICH E6 (R2) – Addendum zur Leitlinie für die Gute Klinische Praxis

### Hintergrund:

- Anstieg von Umfang, Komplexität und Kosten klinischer Prüfungen
- Technologische Entwicklungen und Risikomanagement

### Kernpunkte:

- Etablierung von Prozessen eines risikobasierten Qualitätsmanagements
- Beschreibung der Prozesse in Prüfplänen bzw. den entsprechenden Dokumenten dieser klinischen Prüfungen

### Geltung:

- ab 14.06.2017
- Keine Übergangsfristen

**Schulungstag/Seminar im KKS-  
Netzwerk zu Analytical-Risk-  
Management-Ansätzen in klinischen  
Studien am 16.03.2017**

Für klinische Prüfungen, die ab dem 14.06.2017 zur Genehmigung eingereicht werden, werden Inspektoren solche Prozesse voraussetzen.

## Was kommt auf die Sponsoren zu?

- **Umstellung der Prozesse und Anpassung der Systeme/Schulungen**
- Steigende Anforderungen an Planung und Überwachung
- Umgang mit Übergangsfristen/parallele Geltung der alten (**RL2001/20/EG**) und neuen (**EU-VO 536/2014**) gesetzlichen Bestimmungen: **für längere Zeit zwei parallele QM-Systeme**

Der gesamte Prozess einschließlich der Durchführung der klinischen Prüfung erfordert

- **Professionelle Strukturen und Prozesse** bei den **Sponsoren** klinischer Prüfungen
- **Professionelle Strukturen** an den **Prüfstellen**

Vielen Dank für Ihre  
Aufmerksamkeit!

Haben Sie Fragen?

<http://www.kks-netzwerk.de>