



EU-Verordnung zur Genehmigung klinischer Prüfungen in der EU

Workshop AGAH/KKS-Netzwerk: Die neue EU-Studiengesetzgebung

Dr. Thorsten Ruppert; 18.09.2012

vfa. Die forschenden
Pharma-Unternehmen

Inhalt

Einführung

- 1 Allgemeine Vorschriften/Definitionen
- 2 Antragsdossier
- 3 Das Portal
- 4 Verfahren zur Genehmigung einer Klinischen Prüfung
- 5 Verfahren bei nachträgliche Änderungen
- 6 Schutz der Probanden/Einwilligung
- 7 Sicherheitsberichterstattung
- 8 Sponsor und Prüfer
- 9 Versicherung/Entschädigungsmechanismus
- 10 Zusammenfassung

Verordnungsentwurf der EU-Kommission

- Am **17.07.2012**, hat die EU-Kommission ihren Entwurf für eine „*Regulation on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC*“ vorgelegt.
- Mit diesem Verordnungsentwurf möchte die EU-Kommission einen in allen EU-Mitgliedstaaten einheitlich gültigen Rechtsrahmen für die Genehmigung klinischer Prüfungen aufstellen und so eine durchgängige Harmonisierung der Anforderungen erreichen.
- Der Vorschlag sieht die Umwandlung der bisherigen Richtlinie in eine Verordnung vor (damit keine nationale Umsetzung nötig, direkt in allen Mitgliedstaaten gültig), wodurch der nationale Umsetzungsspielraum begrenzt wird.

Verordnungsentwurf der EU-Kommission

- ABER: Die Verordnung würde vers. Neuerungen mit sich bringen, die Änderungen der nationalen Vorgaben in Detailbereichen notwendig werden lassen.
- Die Kommission plant aktuell, dass diese Verordnung im Jahr 2015/2016 in Kraft treten soll. Für einen reibungslosen Übergang ist ein paralleles Nebeneinander der bisherigen Richtlinie 2001/20/EC und der neuen EU-Verordnung geplant:
 - Innerhalb des ersten Jahres nach der Anwendung kann der Sponsor entscheiden, ob er die zu beginnende klinische Prüfung nach neuem Recht (Verordnung) oder nach altem Recht (Richtlinie 2001/20/EG) durchführen möchte.

Verordnungsentwurf der EU-Kommission

- Weitere 2 Jahre danach wird der alte Rechtsrahmen (die Richtlinie) auf bereits laufende klinische Prüfungen Anwendung finden, die nach altem Recht begonnen wurden (2 plus 1 plus 2) – EU-Kommission sieht also lange Übergangsvorschriften vor.
- Der Anwendungsbereich der vorgeschlagenen Verordnung entspricht im Wesentlichen dem der Richtlinie 2001/20/EG. Nicht-interventionelle Prüfungen mit Arzneimitteln verbleiben außerhalb des Geltungsbereichs dieser Verordnung.

Inhalt

Einführung

- 1 Allgemeine Vorschriften/Definitionen**
- 2 Antragsdossier**
- 3 Das Portal**
- 4 Verfahren zur Genehmigung einer Klinischen Prüfung**
- 5 Verfahren bei nachträgliche Änderungen**
- 6 Schutz der Probanden/Einwilligung**
- 7 Sicherheitsberichterstattung**
- 8 Sponsor und Prüfer**
- 9 Versicherung/Entschädigungsmechanismus**
- 10 Zusammenfassung**

Definitionen

Klinische Studie vs. Klinische Prüfung:

- Es werden die Begriffe der „klinischen Studie“ und „klinische Prüfung“ getrennt definiert – dabei werden derzeit die Begriffe „klinische Prüfung“ bzw. „Clinical Trial“ und „klinische Studie“ bzw. „Clinical Study“ in ICH-GCP synonym verwendet.
- Der Begriff „klinische Studie“ wird als Oberbegriff zu durchgeführten Untersuchungen am Menschen mit Arzneimitteln mit dem Ziel, sich von deren Unbedenklichkeit und Wirksamkeit zu überzeugen.
- Der Begriff „klinische Prüfung“ ist vom Ansatz her analog der derzeitigen Fassung der 2001/20/EG.

Definitionen

Minimalinterventionelle Prüfung:

- Die Prüfpräparate sind zugelassen und sollen dem Prüfplan zufolge gemäß der im betroffenen Mitgliedstaat geltenden Zulassung verwendet werden oder werden in einem der betroffenen Mitgliedstaaten als Standardbehandlung verwendet.
- Die zusätzlichen diagnostischen oder Überwachungsverfahren stellen im Vergleich zur normalen klinischen Praxis in dem betroffenen Mitgliedstaat nur ein **geringfügiges** zusätzliches Risiko bzw. eine **geringfügige** zusätzliche Belastung für die Sicherheit der Probanden dar.

Definitionen

Nichtinterventionelle Studie:

- Eine detaillierte Definition wie in der 2001/20/EG fehlt –
„(4) „nichtinterventionelle Studie“ eine klinische Studie, die keine klinische Prüfung ist.“

Weitere Definitionen:

- „Hilfspräparat“ ein in einer klinischen Prüfung eingesetztes Arzneimittel, das jedoch nicht als Prüfpräparat verwendet wird.
- „Prüfer“ **eine** für die Durchführung einer klinischen Prüfung an einer Prüfstelle **verantwortliche Person**.
- „Proband“ eine Person, die entweder als Empfänger des Prüfpräparats oder als Mitglied einer Kontrollgruppe an einer klinischen Prüfung teilnimmt.

Definitionen

Weitere Definitionen:

- „Beginn der klinischen Prüfung“ die erste Handlung zur Anwerbung potenzieller Probanden, sofern im Prüfplan nicht anders festgelegt.
- „Ende der klinischen Prüfung“ den letzten Besuch bei dem letzten Probanden, sofern im Prüfplan nicht anders festgelegt.
- „schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis“ jedes nachteilige Vorkommnis, das unabhängig von der Dosis eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht, zu einer bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung oder Invalidität führt, eine kongenitale Anomalie oder ein Geburtsfehler ist, lebensbedrohlich ist oder zum Tod führt.

Inhalt

Einführung

- 1 Allgemeine Vorschriften/Definitionen
- 2 Antragsdossier
- 3 Das Portal
- 4 Verfahren zur Genehmigung einer Klinischen Prüfung
- 5 Verfahren bei nachträgliche Änderungen
- 6 Schutz der Probanden/Einwilligung
- 7 Sicherheitsberichterstattung
- 8 Sponsor und Prüfer
- 9 Versicherung/Entschädigungsmechanismus
- 10 Zusammenfassung

Verordnungsentwurf der EU-Kommission

Einheitliches Genehmigungsdossier:

- Aufstellung eines harmonisiertes, **einheitlichen Genehmigungsdossiers** (teilweise Kodifizierung der Leitlinien EudraLex, Band 10) – Dossier besteht aus 17 Teilen, Inhalt definiert im Anhang I:

1. Einführung und allgemeine Grundsätze
2. Anschreiben (inkl. Hinweis auf besondere Aspekte in Teil 3)
3. EU-Antragsformular
4. Prüfplan
5. Prüferinformation (IB)
6. Konformität des Prüfpräparates mit GMP
7. Unterlagen zu Prüfpräparat (Qualität, klin./nicht-klin. Daten)
8. Unterlagen zum Hilfspräparat

Verordnungsentwurf der EU-Kommission

- Inhalt des einheitlichen Genehmigungsdossiers (Fortsetzung aus Anhang I):

9. Wiss. Beratung und Pädiatrisches Prüfkonzept
10. Etikettierung der Prüfpräparate
11. Verfahren zur Auswahl der Probanden (Angaben für jeden beteiligten Mitgliedstaat)
12. Unterrichtung der Probanden und Verfahren zur Einholung der Einwilligung nach Aufklärung (Angaben für jeden cMS)
13. Eignung der Prüfer (Angaben für jeden cMS)
14. Eignung der Einrichtungen (Angaben für jeden cMS)
15. Versicherung/Schadensersatz (Angaben für jeden cMS)
16. Finanzielle Vereinbarungen (Angaben für jeden cMS)
17. Nachweis Zahlung von Gebühren (Angaben für jeden cMS)

Inhalt

Einführung

- 1 Allgemeine Vorschriften/Definitionen
- 2 Antragsdossier
- 3 Das Portal
- 4 Verfahren zur Genehmigung einer Klinischen Prüfung
- 5 Verfahren bei nachträgliche Änderungen
- 6 Schutz der Probanden/Einwilligung
- 7 Sicherheitsberichterstattung
- 8 Sponsor und Prüfer
- 9 Versicherung/Entschädigungsmechanismus
- 10 Zusammenfassung

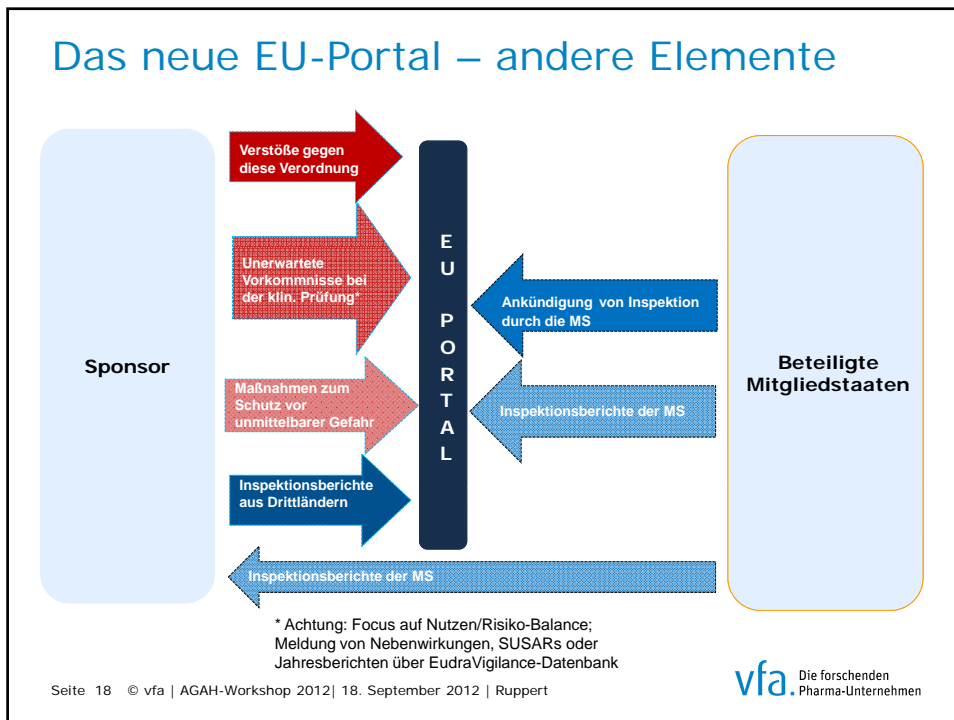
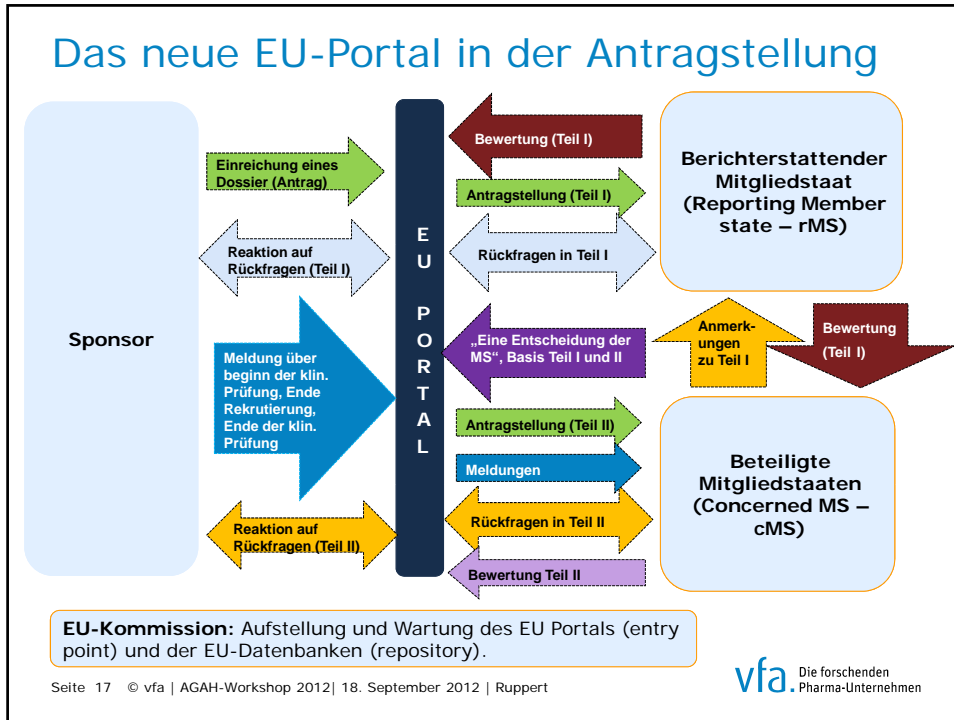
Das neue Portal

Zentrales Portal:

- Schaffung eines mit der EU-Datenbank verbundenen **„zentralen Portals“** zur Einreichung von Anträgen auf Genehmigung klinischer Prüfungen.
- Über dieses EU-Portal soll die Antragstellung und die gesamte Kommunikation zwischen Antragsteller und Mitgliedstaaten gebündelt werden.
- Daten dieses **EU-Portals sollen in einer zugehörigen Datenbank öffentlich zugänglich werden**, wobei der Schutz von Betriebs- bzw. Geschäftsgeheimnissen und persönlichen Daten gewährleistet sein soll.
- Aufstellung/ Verwaltung des Portals und der Datenbank durch die EU-Kommission.

Das neue Portal

- Details zum Portal und zur Datenbank in **Artikel 77 und 78** des Entwurfs geregelt.
- Die EU-Datenbank enthält alle Daten und Informationen, die gemäß dieser Verordnung übermittelt werden.
- Datenbank wird Suche nach bestimmten klinischen Prüfungen gestatten.
- Sponsoren können auf frühere darin gespeicherte Anträge auf Genehmigung einer klinischen Prüfung bzw. wesentliche Änderungen derselben verweisen.
- Vertraulich: personenbezogene Daten gemäß der Verordnung (EG) Nr. 45/2001; vertrauliche Angaben kommerzieller Art; Daten für die Gewährleistung einer wirksamen Beaufsichtigung der Durchführung einer klinischen Prüfung durch die Mitgliedstaaten.



Inhalt

Einführung

- 1 Allgemeine Vorschriften/Definitionen
- 2 Antragsdossier
- 3 Das Portal
- 4 Verfahren zur Genehmigung einer Klinischen Prüfung
- 5 Verfahren bei nachträgliche Änderungen
- 6 Schutz der Probanden/Einwilligung
- 7 Sicherheitsberichterstattung
- 8 Sponsor und Prüfer
- 9 Versicherung/Entschädigungsmechanismus
- 10 Zusammenfassung

Verordnungsentwurf der EU-Kommission

Neues Genehmigungsverfahren:

- Aufstellung eines gemeinschaftlichen Bewertungsverfahrens, in das alle an einer klinischen Prüfung beteiligten EU-Mitgliedstaaten eingebunden sind – enthalten in den Regelungen der **Artikel 5, 6, 7 und 8**.
- Die Koordination soll ein vom Sponsor der klinischen Prüfung vorgeschlagener „berichterstattender Mitgliedstaat“ (reporting Member State - rMS) übernehmen. (**Artikel 5**)
- Sollte vorgeschlagener „berichterstattender Mitgliedstaat“ nicht bereit sein die Koordination zu übernehmen, übernimmt eine andere Behörde aus einem beteiligten Mitgliedstaat diese Aufgabe – Rückgriff auf vorgeschlagenen rMS.

Verordnungsentwurf der EU-Kommission

Gemeinschaftliches Bewertungsverfahren (Artikel 5):

- In einem ersten Schritt (**Frist: 6 Tage**) bewertet der „*berichterstattende Mitgliedstaat*“ die Vollständigkeit der Unterlagen und bestätigt dem Antragsteller den zuständigen „*berichterstattenden Mitgliedstaat*“ (entweder dem Vorschlag entsprechend oder ein zwischen den Mitgliedstaaten festgelegter).
- Bestätigung liegt dem Antragsteller innerhalb dieser Frist vor, wenn nicht, dann gilt der Antrag mit Fristablauf als Vollständig und der vom Sponsor vorgeschlagene Mitgliedstaat ist der „*berichterstattende Mitgliedstaat*“ ; „**Datum der Validierung**“ (validation date).

Verordnungsentwurf der EU-Kommission

Gemeinschaftliches Bewertungsverfahren (Artikel 5):

- Innerhalb der Validierungsphase kann der „*berichterstattende Mitgliedstaat*“ vom Antragsteller einmalig zusätzliche Informationen einfordern.
- Sollte Antragsteller dieser Anforderung innerhalb einer maximalen Frist von **6 Tagen** nicht nachkommen, so gilt der Antrag als zurückgenommen.
- Sollte der „*berichterstattende Mitgliedstaat*“ dem Antragsteller nach dessen Rückmeldung nicht spätestens innerhalb von **3 Tagen** die Vollständigkeit bestätigen, gilt der Antrag als vollständig.

Verordnungsentwurf der EU-Kommission

Gemeinschaftliches Bewertungsverfahren (Teil I):

- Bewertung unter Federführung des „berichterstattenden Mitgliedstaats“ (Teil I), **Artikel 6** des Verordnungsentwurf:
 - Charakteristika des Prüfpräparates
 - Relevanz des Studienvorhabens
 - Bewertung der Aussagekraft des Studienvorhabens
 - Geplante Interventionen im Rahmen der Studie
 - Sicherheitsaspekte
 - Risiken für die allgemeine Gesundheit
 - Compliance bei der Herstellung/Kennzeichnung
 - Inhalt und Vollständigkeit der investigator's brochure (IB)

- Auf dieser Basis wird der **Bewertungsbericht Teil I** erstellt.

Verordnungsentwurf der EU-Kommission

Gemeinschaftliches Bewertungsverfahren (Teil I):

- Für diesen Teil I gelten folgende Genehmigungsfristen (ab Validierung):
 - „minimalinterventionelle klinische Prüfung“ = **10 Tage**
 - „klinische Prüfung“ = **25 Tage**
 - „klinische Prüfung mit einem Prüfpräparat für neuartige Therapien“ = **30 Tage**

- Einmalige Nachforderung innerhalb dieser Frist.

- Antragsteller muss innerhalb von **10 Tagen** „minimal-interventionelle klinische Prüfung“ bzw. **20 Tagen** bei den anderen Studientypen auf diese Anforderung reagieren.

Verordnungsentwurf der EU-Kommission

Gemeinschaftliches Bewertungsverfahren (Teil I):

- Sollte Antragsteller dieser Anforderung innerhalb der genannten Fristen nicht nachkommen, so gilt der Antrag als zurückgenommen.
- Liegen die zusätzlichen Informationen des Antragstellers vor, so muss der Bewertungsbericht Teil I dem Antragsteller nach dessen Rückmeldung spätestens innerhalb von **3 Tagen** („*minimalinterventionelle klinische Prüfung*“) bzw. **5 Tagen** (bei den anderen Studientypen) übersandt werden; Antrag wird abgelehnt oder genehmigt (mit/ohne Auflagen); „**Bewertungsdatum**“ (assessment date).

Verordnungsentwurf der EU-Kommission

Gemeinschaftliches Bewertungsverfahren (Teil II):

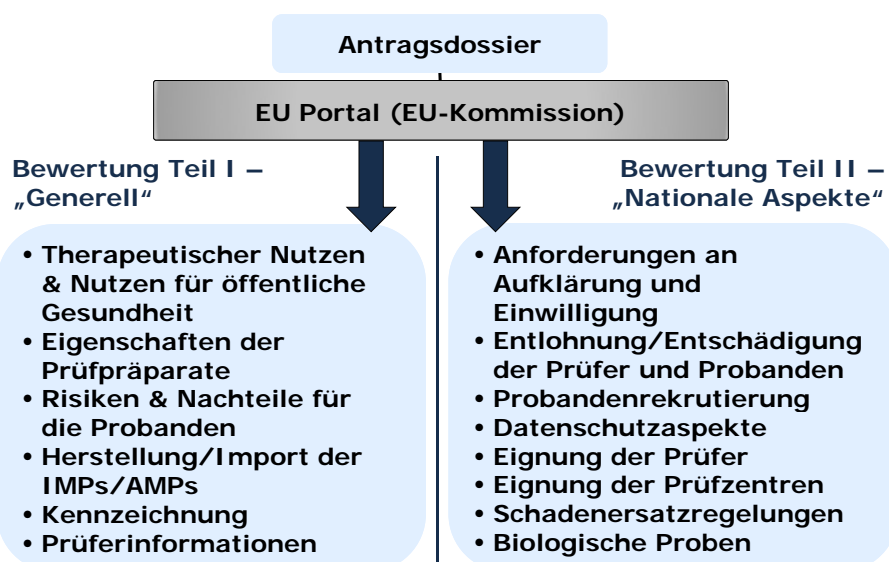
- Fokus der Prüfung durch die beteiligten Mitgliedstaaten (Teil II), **Artikel 7** des Verordnungsentwurf:
 - Anforderungen an die Aufklärung
 - „*Konformität der Vorkehrungen für Entlohnung oder Entschädigung der Prüfer und Probanden...*“;
 - Rekrutierungsansätze
 - Einhaltung anderer gesetzlicher Regelungen, Prüferqualifikation, Qualifikation Prüfzentrum
 - Einhaltung nationaler Behandlungsleitlinien
- Auf dieser Basis wird der **Bewertungsbericht Teil II** erstellt.

Verordnungsentwurf der EU-Kommission

Gemeinschaftliches Bewertungsverfahren (Teil II):

- Die beteiligten Mitgliedstaaten müssen ihre Bewertung innerhalb von **10 Tagen** ab dem „Datum der Validierung“ abschließen. In dieser Zeit können die beteiligten Mitgliedstaaten einmalig vom Antragsteller zusätzliche Informationen zu den Aspekten des Teil II einfordern.
- Sollte der Antragsteller dieser Anforderung innerhalb von maximal **10 Tagen** nicht nachkommen, so gilt der Antrag für den betreffenden Mitgliedstaat als zurückgenommen.
- Liegen die zusätzlichen Informationen des Antragstellers vor, so müssen die beteiligten Mitgliedstaaten innerhalb von maximal **5 Tagen** ihre Bewertung abschließen.

Abgrenzung der Aufgaben bei Bewertung



Verordnungsentwurf der EU-Kommission

Gemeinschaftliches Bewertungsverfahren - eine Genehmigung nach Artikel 8:

- Jeder betroffene Mitgliedstaat teilt dem Sponsor über das EU-Portal mit, ob er die klinische Prüfung genehmigt, unter Auflagen genehmigt oder eine Genehmigung ablehnt.
- Liegen Teil I und II vor, erfolgt die Mitteilung in Form „*einer einzigen Entscheidung innerhalb*“ von **10 Tagen** nach der Bewertung oder dem letzten Tag der Bewertung gemäß Artikel 7, wobei der spätere Zeitpunkt maßgebend ist.
- Kommt der Bewertungsbericht Teil I zum Schluss, dass die Durchführung vertretbar oder unter Auflagen vertretbar ist, so übernimmt der betroffene Mitgliedstaat die Schlussfolgerung des berichterstattenden Mitgliedstaats zu diesem Teil I.

Seite 29 © vfa | AGAH-Workshop 2012 | 18. September 2012 | Ruppert

vfa Die forschenden
Pharma-Unternehmen

Verordnungsentwurf der EU-Kommission

Gemeinschaftliches Bewertungsverfahren (eine Genehmigung nach Artikel 8):

- Die beteiligten Mitgliedstaaten können eine Beteiligung an dem Studienprojekt ablehnen („**opt-out**“-Regelung), wenn die Bewertung Teil I aus folgenden Gründen für einen MS nicht akzeptabel ist:
 - *“(a) Erhebliche Unterschiede zwischen dem betroffenen Mitgliedstaat und dem berichterstattenden Mitgliedstaat hinsichtlich der normalen klinischen Praxis, die dazu führen würden, dass ein Proband eine schlechtere Behandlung erhalten würde als gemäß normaler klinischer Praxis;*
 - *“(b) Verstoß gegen die in Artikel 86 genannten nationalen Rechtsvorschriften.”*

Seite 30 © vfa | AGAH-Workshop 2012 | 18. September 2012 | Ruppert

vfa Die forschenden
Pharma-Unternehmen

Verordnungsentwurf der EU-Kommission

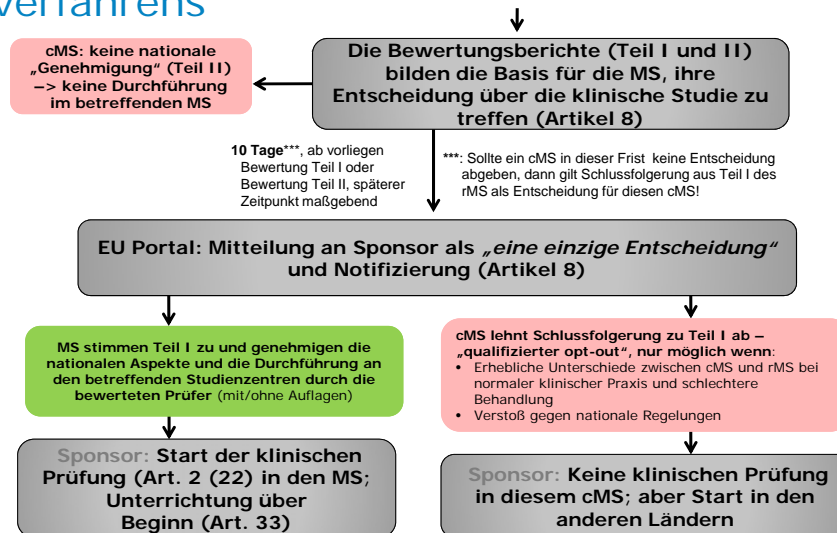
Gemeinschaftliches Bewertungsverfahren (eine Genehmigung nach Artikel 8):

- Sollte ein beteiligter Mitgliedstaat innerhalb der genannten Fristen keine Rückmeldung geben, so gilt die Genehmigung des „berichterstattenden Mitgliedstaats“ automatisch für diesen beteiligten Mitgliedstaat.
- Mit der Mitteilung in Form „**einer einzigen Entscheidung**“ liegt die Genehmigung zur Durchführung der klinischen Prüfung vor – „**Notifizierungsdatum**“

Künftiger Ablauf des Genehmigungsverfahrens



Künftiger Ablauf des Genehmigungsverfahrens



Seite 33 © vfa | AGAH-Workshop 2012 | 18. September 2012 | Ruppert

vfa Die forschenden
Pharma-Unternehmen

Verordnungsentwurf der EU-Kommission

Den Antrag bewertende Personen (Artikel 9):

- Die Mitgliedstaaten sorgen dafür, dass **die Personen**, die den Antrag validieren und bewerten, keine Interessenkonflikte haben, unabhängig vom Sponsor, der Einrichtung, an der die Prüfung durchgeführt wird, und den daran beteiligten Prüfern sowie frei von jeder anderen unzulässigen Beeinflussung sind.
- Die Mitgliedstaaten sorgen dafür, dass **die Bewertung von einer angemessenen Anzahl von Personen gemeinsam** vorgenommen wird, die zusammengenommen über die erforderlichen Qualifikationen und Erfahrungen verfügen.
- Gesichtspunkt mindestens einer Person wird einbezogen, die nicht in erster Linie den wissenschaftlichen Standpunkt vertritt. Einbezogen wird auch mindestens ein Patient.

Seite 34 © vfa | AGAH-Workshop 2012 | 18. September 2012 | Ruppert

vfa Die forschenden
Pharma-Unternehmen

Verordnungsentwurf der EU-Kommission

Weitere Aspekte zum Genehmigungsverfahren:

- Wiedereinreichung wird als Neuantrag betrachtet. (**Artikel 13**)
- Aufstellung eines analogen Verfahrens, um einen weiteren Mitgliedstaat in eine genehmigte klinische Prüfung einzubinden, hierbei für zusätzlich betroffenen MS längere Fristen als für Erstantrag beim rMS vorgesehen. (**Artikel 14**)
- Antrag für weiteren Mitgliedstaat kann erst nach dem Notifizierungsdatum gestellt werden; opt-out möglich.
- Zusätzlicher MS kann rMS Anmerkungen zu Teil I übermitteln, dann kann nur rMS ggf. Rückfragen an Antragsteller richten.
- Verfahren kann bei laufendem Genehmigungsverfahren zu einer wesentlicher Änderung nicht gestartet werden.

Inhalt

Einführung

- 1 Allgemeine Vorschriften/Definitionen
- 2 Antragsdossier
- 3 Das Portal
- 4 Verfahren zur Genehmigung einer Klinischen Prüfung
- 5 Verfahren bei nachträgliche Änderungen
- 6 Schutz der Probanden/Einwilligung
- 7 Sicherheitsberichterstattung
- 8 Sponsor und Prüfer
- 9 Versicherung/Entschädigungsmechanismus
- 10 Zusammenfassung

Verordnungsentwurf der EU-Kommission

Wesentliche Änderungen an Teil I (Artikel 17 bis 19):

- rMS aus dem ursprünglichen Genehmigungsverfahren muss diese Rolle auch bei wesentlichen Änderungen einnehmen.
- Innerhalb von **4 Tagen** nach Antragstellung bewertet rMS die Vollständigkeit des Antrages (anlog Anhang II) und ggf. ob minimalinterventionelle Prüfung diesen Status weiter behält - **Validierungsdatum**.
- Antragsteller hat unvollständige Anträge innerhalb von **6 Tagen** zu ändern; Reaktion danach innerhalb von **3 Tagen**.
- Bewertung des Antrages innerhalb von **15 Tagen**, cMS können in dieser Zeit Anmerkungen zum Antrag an rMS übermitteln.

Verordnungsentwurf der EU-Kommission

Wesentliche Änderungen an Teil I (Artikel 17 bis 19):

- Nur rMS darf Rückfragen stellen, Reaktion des Antragsteller innerhalb von **10 Tagen**.
- Nach Rückmeldung wird die Bewertung innerhalb von **5 Tagen** finalisiert - **Bewertungsdatum**.
- cMS genehmigen Änderung innerhalb von **10 Tagen** nach dem Bewertungsdatum – Übermittlung als "eine einzige Entscheidung"; Opt-out für cMS nur aus den in Artikel 8 genannten Gründen möglich.
- Wenn cMS nicht innerhalb dieser Frist reagieren, so gilt Bewertung des rMS.

Verordnungsentwurf der EU-Kommission

Wesentliche Änderungen an Teil II (Artikel 20 bis 22):

- cMS aus dem ursprünglichen Genehmigungsverfahren bewertet innerhalb von **4 Tagen** nach Antragstellung die Vollständigkeit des Antrages (anlog Anhang II) - **Validierungsdatum**.
- Antragsteller hat unvollständige Anträge innerhalb von **6 Tagen** zu ändern; Reaktion cMS danach innerhalb von **3 Tagen**.
- cMS bewertet den Antrag innerhalb von **10 Tagen**, cMS können in dieser Zeit zusätzliche Erläuterungen einfordern, Reaktion des Antragsteller innerhalb von **10 Tagen**.
- Nach Rückmeldung finalisiert cMS seine Bewertung innerhalb von **5 Tagen** - **Bewertungsdatum**.

Inhalt

Einführung

- 1 Allgemeine Vorschriften/Definitionen
- 2 Antragsdossier
- 3 Das Portal
- 4 Verfahren zur Genehmigung einer Klinischen Prüfung
- 5 Verfahren bei nachträgliche Änderungen
- 6 Schutz der Probanden/Einwilligung
- 7 Sicherheitsberichterstattung
- 8 Sponsor und Prüfer
- 9 Versicherung/Entschädigungsmechanismus
- 10 Zusammenfassung

Verordnungsentwurf der EU-Kommission

Grundsätze (Artikel 28):

- Erwarteter therapeutische Nutzen und der Nutzen für die öffentliche Gesundheit überwiegen die vorhersehbaren Risiken und Nachteile
- Einwilligung durch Probanden oder rechtlichen Vertreter, nach Aufklärung; Einwilligung kann jederzeit zurückgenommen werden.

Aufklärung (Artikel 29):

- Einwilligung nach Aufklärung in Schriftform, wenn Proband nicht schreiben kann, dann unter Anwesenheit eines Zeugen - kein Arztvorbehalt für Aufklärung vorgesehen.
- Aufklärung muss medizinische und rechtliche Aspekte erfassen.
- Benennung einer Kontaktstelle.

Verordnungsentwurf der EU-Kommission

Nicht-einwilligungsfähige (Artikel 30):

- Rechtlicher Vertreter erteilt Einwilligung nach Aufklärung.
- Nicht-Einwilligungsfähiger hat Informationen zu erhalten.
- Ausdrücklicher Wunsch des nicht-einwilligungsfähigen Probanden ist vom Prüfer zu „beachten“.
- Keine Anreize für Teilnahme an der klinischen Prüfung.
- Die betreffende Forschung steht im direkten Zusammenhang mit einem lebensbedrohlichen oder zu Invalidität führenden Krankheitsbild, unter dem der Proband leidet.
- Schmerzen, Unwohlsein, Angst und vorhersehbaren Risiken so gering wie möglich; Definition einer Risikoschwelle; Ausmaß der Belastung wird genau festgelegt und ständig überwacht.

Verordnungsentwurf der EU-Kommission

Minderjährige (Artikel 31):

- Rechtlicher Vertreter erteilt Einwilligung nach Aufklärung.
- Minderjähriger hat Informationen zu erhalten.
- Ausdrücklicher Wunsch des Minderjährigen ist vom Prüfer zu nach Alter und Reife des Probanden zu „berücksichtigen“.
- Keine Anreize für Teilnahme an der klinischen Prüfung.
- Die betreffende Forschung steht im direkten Zusammenhang mit einem lebensbedrohlichen oder zu Invalidität führenden Krankheitsbild, unter dem der Proband leidet.
- Schmerzen, Unwohlsein, Angst und vorhersehbaren Risiken so gering wie möglich; Definition einer Risikoschwelle; Ausmaß der Belastung wird genau festgelegt und ständig überwacht.

Verordnungsentwurf der EU-Kommission

Klinische Prüfungen in Notfällen (Artikel 32):

- Grundbedingung: Aufgrund der Dringlichkeit der Situation, die sich aus einem plötzlichen lebensbedrohlichen oder anderweitig schwerwiegenden Gesundheitszustand ergibt, ist eine vorherige Einholung der Einwilligung nach Aufklärung des Probanden und vorherige Bereitstellung der betreffenden Informationen nicht möglich.
- Kein rechtlicher Vertreter verfügbar und kein vorherige Ablehnung einer Teilnahme bekannt.
- Die betreffende Forschung steht in direktem Zusammenhang mit dem Krankheitsbild, das die Einholung der Einwilligung nach Aufklärung und die Bereitstellung der Informationen unmöglich macht.

Verordnungsentwurf der EU-Kommission

Klinische Prüfungen in Notfällen (Artikel 32):

- Die klinische Prüfung stellt nur ein geringes Risiko und geringe Belastung dar.
- Einwilligung wird bei nicht einwilligungsfähige Personen und Minderjährige vom rechtlichen Vertreter sobald wie möglich eingeholt.
- Für andere Probanden wird die Einwilligung nach Aufklärung so bald wie möglich beim rechtlichen Vertreter oder beim Probanden eingeholt - je nachdem, welche Einwilligung zuerst eingeholt werden kann.
- Wenn Einwilligung vom rechtlichen Vertreter, so wird die Einwilligung nach Aufklärung des Probanden eingeholt, sobald dieser einwilligungsfähig ist.

Inhalt

Einführung

- 1 Allgemeine Vorschriften/Definitionen
- 2 Antragsdossier
- 3 Das Portal
- 4 Verfahren zur Genehmigung einer Klinischen Prüfung
- 5 Verfahren bei nachträgliche Änderungen
- 6 Schutz der Probanden/Einwilligung
- 7 Sicherheitsberichterstattung
- 8 Sponsor und Prüfer
- 9 Versicherung/Entschädigungsmechanismus
- 10 Zusammenfassung

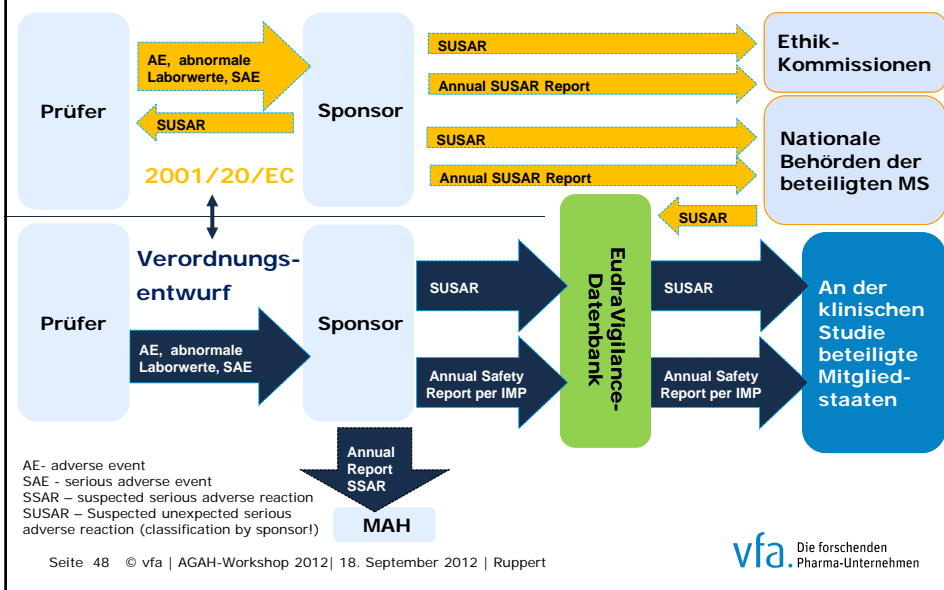
Verordnungsentwurf der EU-Kommission

Berichtspflichten (Artikel 36 bis 43):

- Klarer Fokus auf **Meldungen über die EudraVigilance-Datenbank** der EMA.
- Meldung von unerwünschten Ereignissen und Laboranomalien vom Prüfer an den Sponsor in einer im Prüfplan vorgegebenen Frist; unverzügliche Meldung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen vom Prüfer an den Sponsor.
- Sponsor erfasst alle Meldungen vom Prüfer.
- Sponsor meldet alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse an die EudraVigilance-Datenbank.
- Jährliche Berichterstattung vom Sponsor an die Agentur.
- Agentur leitet den maßgeblichen MS Informationen weiter.

Verordnungsentwurf der EU-Kommission

Berichtspflichten „alt“ (2001/20/EC) vs. „neu“ (Verordnung):



Inhalt

Einführung

- 1 Allgemeine Vorschriften/Definitionen
- 2 Antragsdossier
- 3 Das Portal
- 4 Verfahren zur Genehmigung einer Klinischen Prüfung
- 5 Verfahren bei nachträgliche Änderungen
- 6 Schutz der Probanden/Einwilligung
- 7 Sicherheitsberichterstattung
- 8 Sponsor und Prüfer
- 9 Versicherung/Entschädigungsmechanismus
- 10 Zusammenfassung

Verordnungsentwurf der EU-Kommission

Sponsor und Prüfer(Artikel 68 bis 71):

- **Eine klinische Prüfung kann einen oder mehrere Sponsoren haben.**
- Jeder Sponsor kann seine Aufgaben gänzlich oder teilweise auf eine Person, ein Unternehmen, eine Einrichtung oder eine Organisation übertragen. Eine solche Übertragung hat jedoch keine Auswirkungen auf die Verantwortlichkeit des Sponsors.
- **Eine Person kann gleichzeitig Prüfer und Sponsor sein.**
- **Ko-Sponsoring wird gestattet** - gibt es bei einer klinischen Prüfung mehrere Sponsoren, so unterliegt jeder dieser Sponsoren in vollem Umfang den sich aus dieser Verordnung ergebenden Verpflichtungen.

Verordnungsentwurf der EU-Kommission

Sponsor und Prüfer(Artikel 68 bis 71):

- Die Sponsoren können aber vertraglich eine Aufteilung ihrer Verantwortlichkeiten vornehmen.
- Ist der Sponsor einer klinischen Prüfung nicht in der EU niedergelassen, benennt er einen in der EU niedergelassenen Ansprechpartner. Die gesamte in dieser Verordnung vorgesehene Kommunikation mit dem Sponsor wird über diesen Ansprechpartner abgewickelt.

Inhalt

Einführung

- 1 Allgemeine Vorschriften/Definitionen
- 2 Antragsdossier
- 3 Das Portal
- 4 Verfahren zur Genehmigung einer Klinischen Prüfung
- 5 Verfahren bei nachträgliche Änderungen
- 6 Schutz der Probanden/Einwilligung
- 7 Sicherheitsberichterstattung
- 8 Sponsor und Prüfer
- 9 Versicherung/Entschädigungsmechanismus
- 10 Zusammenfassung

Verordnungsentwurf der EU-Kommission

Schadenersatz, Versicherung und nationalen Entschädigungsmechanismus (Artikel 72 und 73):

- Der Sponsor sorgt bei allen klinischen Prüfungen außer minimalinterventionellen klinischen Prüfungen dafür, dass für jeden Schaden, der dem Probanden entsteht, gemäß den nationalen Haftungs Vorschriften Schadenersatz geleistet wird.
- Einrichtung von **nationalen Entschädigungsmechanismen (Artikel 73)**, welche die Entschädigung im Rahmen einer klinischen Prüfung sicherstellen.
- Der Sponsor erfüllt die Anforderungen des Artikels 72, indem er einen solchen nationalen Entschädigungsmechanismus nutzt.

Verordnungsentwurf der EU-Kommission

Schadenersatz, Versicherung und nationalen Entschädigungsmechanismus (Artikel 72 und 73):

- Die **MS müssen diesen nationalen Entschädigungsmechanismus einrichten.**
- Kostenfreie Inanspruchnahme des nationalen Entschädigungsmechanismus, wenn objektiv keine Zulassungsstudie vorliegt.
- Für die Nutzung des nationalen Entschädigungsmechanismus im Rahmen anderer klinischer Prüfungen kann eine Gebühr erhoben werden. Die Mitgliedstaaten legen die Gebühr unter Berücksichtigung der Risiken der klinischen Prüfung, der möglichen Schäden und der Wahrscheinlichkeit von Schadenersatzforderungen auf Kostendeckungsbasis fest.

Inhalt

Einführung

- 1 Allgemeine Vorschriften/Definitionen
- 2 Antragsdossier
- 3 Das Portal
- 4 Verfahren zur Genehmigung einer Klinischen Prüfung
- 5 Verfahren bei nachträgliche Änderungen
- 6 Schutz der Probanden/Einwilligung
- 7 Sicherheitsberichterstattung
- 8 Sponsor und Prüfer
- 9 Versicherung/Entschädigungsmechanismus
- 10 Zusammenfassung

Zusammenfassung

- Der Ansatz der EU-Kommission für eine **stärkere Harmonisierung des Antragsverfahrens** bei klinischen Prüfungen ist insgesamt zu begrüßen, da damit die Wettbewerbsfähigkeit des Forschungsstandortes gestärkt wird.
- Wichtig ist auch, dass vorgesehen ist, in ein solches Verfahren die an einer **klinischen Prüfung beteiligten Mitgliedstaaten einzubinden** und hier einen **klaren Verfahrensablauf** aufzustellen – Positiv: KEINE zentrale Genehmigung von klinischen Prüfungen!
- Der Prozess wird in der Umsetzung aber diverse Anpassungen der Regelungen in Deutschland notwendig werden lassen und die **Aufgaben und das Zusammenspiel von Behörden und Ethik-Kommissionen** verändern.

**Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!**

Fragen?

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



Seite 57

vfa. Die forschenden
Pharma-Unternehmen