

AGAH Workshop
NEUES ZU KLINISCHEN PRÜFUNGEN VON
ARZNEIMITTELN UND MEDIZINPRODUKTEN

**Erleichterungen für klinische Studien im
gegenwärtigen gesetzlichen Rahmen –
Möglichkeiten und Grenzen**

Gustav Stresemann Institut, Bonn
19./20. April 2010

Dr. med. Ingrid Klingmann
Pharmaplex, Brüssel

Die gegenwärtige Situation in Europa

- In zahlreichen Artikeln und Berichten wurde beklagt, dass die Directive 2001/20/EC, die „Clinical Trials Directive“ (CTD), die Klinische Forschung in Europa nicht gestärkt, sondern, im Gegenteil, geschwächt hat ohne wenigstens die Sicherheit der Studienteilnehmer zu verbessern
- Es gibt aber auch noch andere Gründe als die regulatorischen Bedingungen für die abnehmende Klinische Forschungsaktivität in Europa
- Der European Medical Research Council der European Science Foundation hat in einer Reihe von Workshops die Ursachen für die Schwierigkeiten akademischer Studien erarbeitet. Das Ergebnis sind 26 Empfehlungen zur Verbesserung der Patienten-orientierten Forschung in Europa, vorgestellt als „Forward Look: Investigator-Driven Clinical Trials“ (2009)

Die gegenwärtige Situation in Europa

- **ESF's EMRC hat 5 Hauptgründe herausgefunden:**
- ✓ **Kategorisierung und Design Patienten-orientierter Forschung müssen verbessert werden, um Gesundheitsforschung voranzubringen**
- ✓ **Regulatorische und rechtliche Probleme, geistige Eigentumsrechte und gemeinsame Datennutzung der beteiligten Parteien wie Academia, Industrie und Patientenorganisationen müssen gelöst werden**
- ✓ **Management von akademischen Studien muss verbessert werden**
- ✓ **Ausbildung, Weiterbildung, Training, Karriereentwicklung und Publikationsmöglichkeiten für Prüfarzte müssen verbessert werden**
- ✓ **Drittmittelstruktur und Partnerschaftsmodelle müssen verbessert werden**

Die gegenwärtige Situation in Europa

- **ESF's EMRC hat 26 Empfehlungen erarbeitet. Die Top 5 sind:**
- ✓ **Bessere Bedingungen für Ausbildung, Weiterbildung und Karriereentwicklung für klinische Forscher**
- ✓ **Mehr Geld für klinische Forschung in Europa**
- ✓ **Risiko-adaptierte regulatorische Anforderungen an klinische Studien**
- ✓ **Verbesserter Studiengenehmigungsprozess, idealerweise mit einer „Single CTA“**
- ✓ **Adäquate Finanzierung für IITs: die finanziellen Mittel müssen korrekt gepowerte Studien ermöglichen**

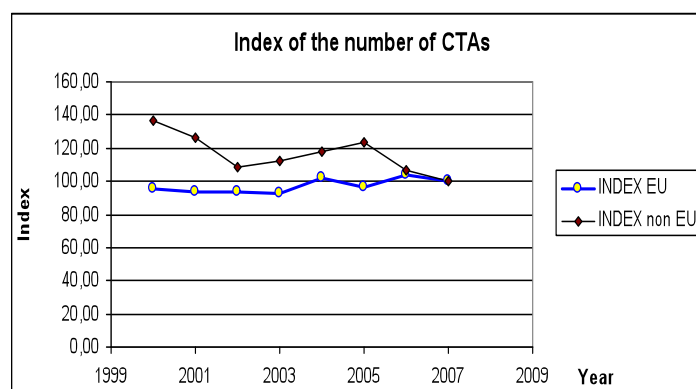
Die gegenwärtige Situation in Europa

- Mit Fokus auf das gesetzliche Umfeld als Problembereich für die Klinische Forschung hat DG Research im Rahmen des FP7 die „ICREL Studie“ finanziert, um objektive Daten zu generieren
- ICREL wurde 2008 durchgeführt und hat die Situation in 2003 und 2007 verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass wichtige Fortschritte bei der Bewertung der Studien und bei der Harmonisierung der Studienprozeduren in allen EU Mitgliedsstaaten erreicht wurden

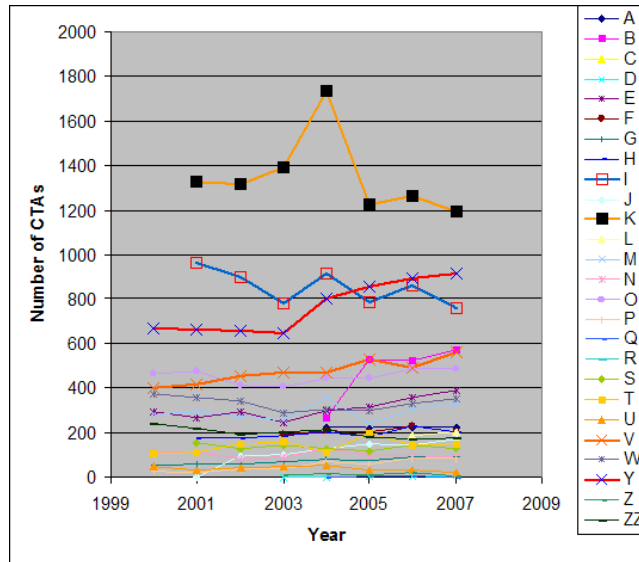
ABER

bis jetzt hat der neue gesetzliche Rahmen die Vorbereitung und Durchführung klinischer Studien wesentlich komplizierter und aufwendiger gemacht und damit wahrscheinlich wichtige Studienprojekte verhindert

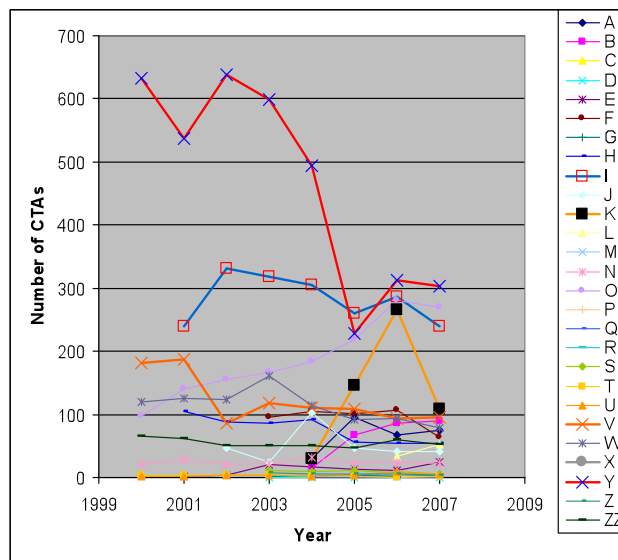
Index of Total Number of CTAs

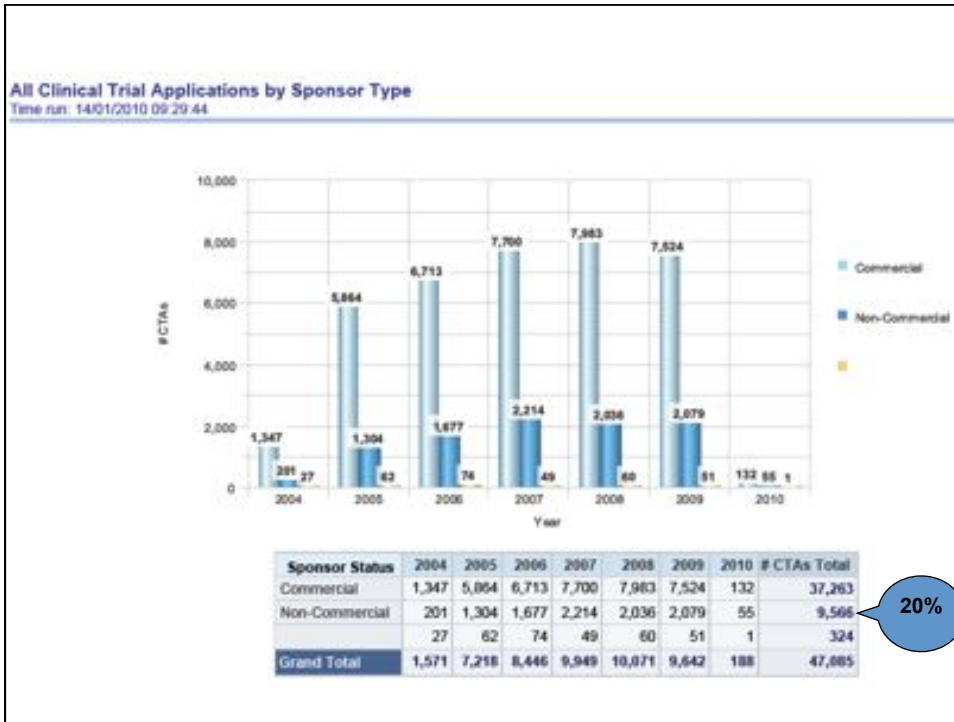


Number of CTAs Submitted by Commercial Sponsors

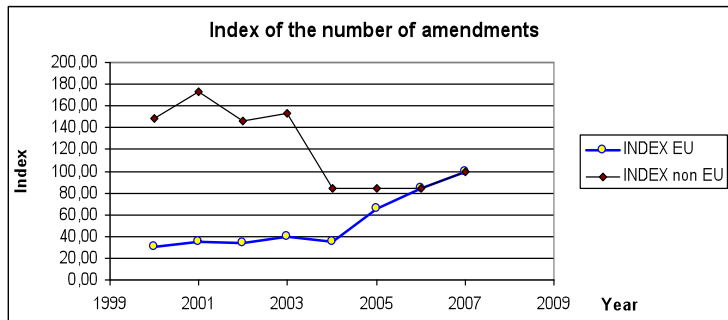


Number of CTAs Submitted by Non-commercial Sponsors

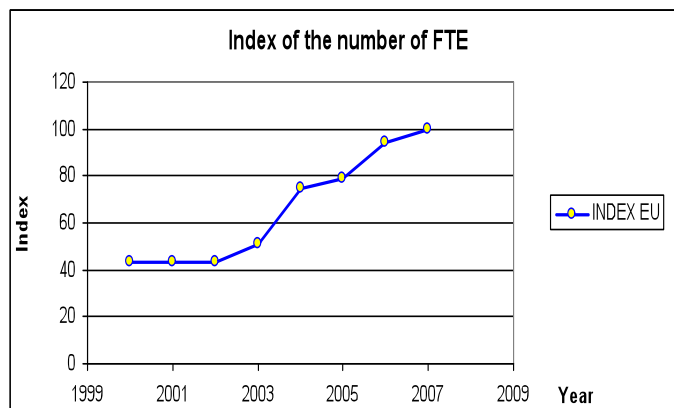




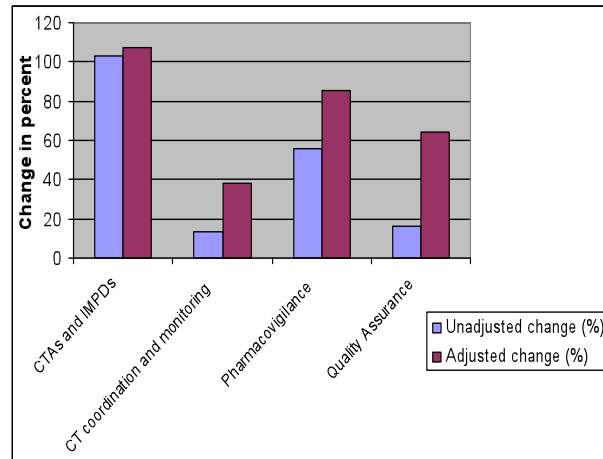
Number of Protocol Amendments Submitted to NCAs For Approval



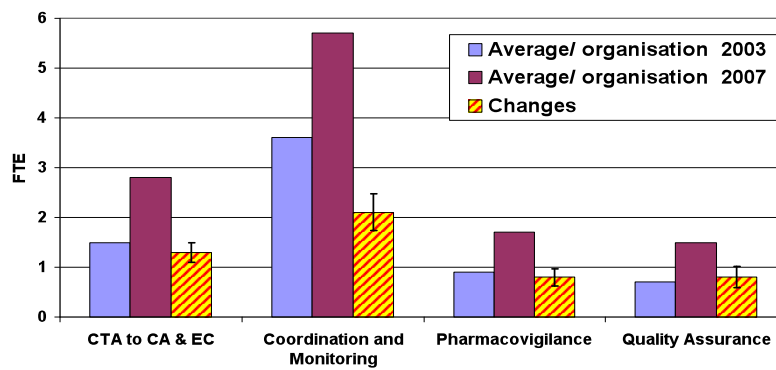
Index of the Number of FTEs in Competent Authorities for Scientific Evaluation



Increases in Work Forces for CT-Related Tasks in Pharmaceutical Companies



Increases in Work Forces for CT-related Tasks in NCS



Mean Time To Obtain Authorisation

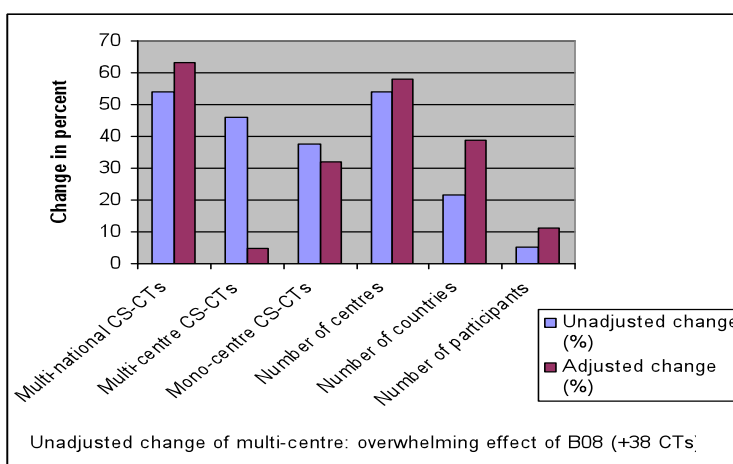
Mean time to obtain authorisation per NCA

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
MEAN / inst. EU (d)	64	63.83	70.14	60.38	50.43	49.63	47.34	48.66
Sample size EU	6	6	7	8	8	9	11	15

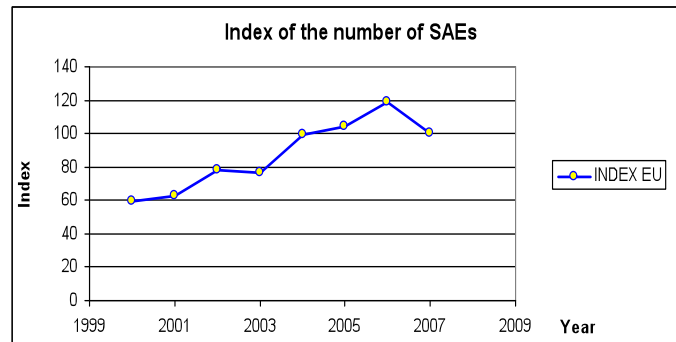
Time lines from CS protocol finalisation to inclusion of first patient and from (substantial) amendment release to first implementation in 2003 and 2007

Time Periods	2003	2007	Unadjusted change (%)	Adjusted change (%)
Days from protocol release to FPI	115	152	32.4	89.33
Days from (substantial) amendment release to first implementation	40	53	31.7	37.13

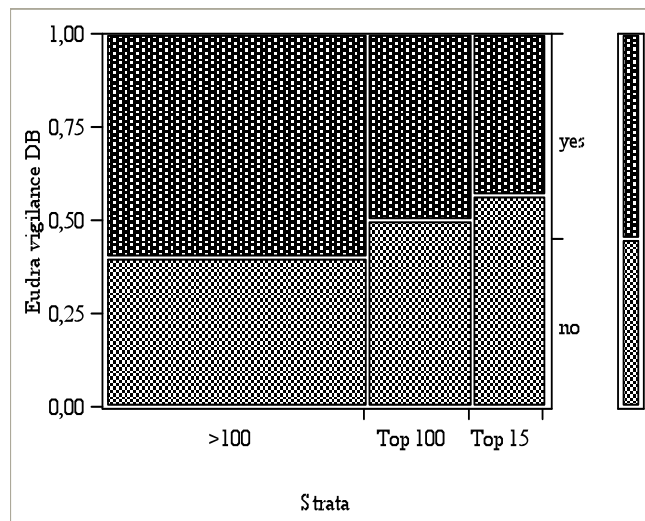
Number of Involved Countries, Centres and Participants in Commercial Trials



Number of SAEs or SUSARs Reported to NCAs



Impact of Implementation of the EudraVigilance Database on the Safety of Participants per Stratum



**Erleichterungen für klinische Studien
im gegenwärtigen gesetzlichen Rahmen**

**Was tun,
um die Situation in Europa und
speziell in Deutschland
zu verbessern?**

Verbesserungsmöglichkeiten

- Reduzierung der Komplexität des Studiengenehmigungsprozesses:
- ✓ EIN CTA Antragsdossier, zentral gespeichert, für alle involvierten Behörden und Ethikkommissionen zugänglich
- ✓ „Single CTA“ für multinationale Studien
- ✓ „Single ethical opinion“ mit nationalem Input in multinationalen Studien
- ✓ Eindeutige Definitionen für „Prüfpräparat“, „Nicht-interventionelle Studie“, „Substantial Amendment“, etc.
- ✓ Eindeutige Zuordnung von Zuständigkeiten für Behörden und Ethikkommissionen
- ✓ Keine zusätzlichen nationalen Hürden bei der Studiengenehmigung

Verbesserungsmöglichkeiten

- **Erleichterung der Sponsor-Definition und -Verantwortlichkeiten:**
- ✓ **Möglichkeit der Co-Sponsorship mit vertraglicher Festlegung der Details**
- ✓ **Gleicher Gültigkeitsbereich der Gesetzgebung in allen MS, (z.B. keine chirurgischen Studien, Studien mit Medizinprodukten, Strahlentherapie, etc.)**
- ✓ **Vereinfachung der administrativen Anforderungen durch einen Risiko-adaptierten Ansatz der Gesetzgebung**

Verbesserungsmöglichkeiten

- **Erleichterung der Sponsor-Definition und -Verantwortlichkeiten:**
- ✓ **Abdeckung der Probandenversicherung, zumindest für akademische Studien, durch die Krankenkassen oder die öffentliche Hand**
- ✓ **Vereinfachung der SUSAR-Meldung durch eine einzige Eingabe in EudraVigilance und nur periodische Safety Information an Ethikkommissionen und Prüfer**
- ✓ **Harmonisierung der Meldungsbedingungen für Sicherheitsdaten zwischen EMA and FDA**
- ✓ **Harmonisierung der Inspektionsanforderungen zwischen EMA and FDA**

Verbesserungsmöglichkeiten

- **Verbesserung der Infrastruktur für klinische Studien:**
- ✓ **Anpassung der finanziellen Förderung der Studien an die gestiegene Professionalität der Studienorganisation**
- ✓ **Vermehrte staatliche Förderung für professionell geführte Studienzentren**

Verbesserungsmöglichkeiten

- **Die aufgeführten Verbesserungsmöglichkeiten benötigen neue rechtliche Rahmenbedingungen unterschiedlicher Prägung:**
- ✓ **Änderungen in der CTD**
- ✓ **Regulation (Verordnung)**
- ✓ **Änderungen in den Guidances/Guidelines**
- **Die EU Kommission hat am 30.03.2010 eine Revision der CTA Guidance veröffentlicht, die in den meisten Mitgliedsstaaten eine Änderung der nationalen Gesetzgebung verlangen wird**
- **Einige Verbesserungen, speziell der Situation in Deutschland, sind im gegenwärtigen Rahmen der CTD und entsprechend der revidierten Guidance möglich, würden aber Änderungen im AMG bzw. der GCP-Verordnung erfordern**

Änderungen in der CTA Guidance

- **Die wichtigsten Änderungen**
- ✓ **Neue Struktur der Guidance**
- ✓ **Beinhaltet die neuen Anforderungen für pädiatrische und First-in-Man Studien**
- ✓ **Ausführlichere Definition der Gültigkeit der CTD**
- ✓ **Ausführliche Beschreibung des Inhalts des Anschreibens**
- ✓ **Möglichkeit in ein laufendes Zulassungsverfahren zusätzliche Information nachzureichen**
- ✓ **Anträge werden nur noch elektronisch eingereicht, allenfalls das Anschreiben auf Papier**
- ✓ **Information, dass gewisse Felder in EudraCT veröffentlicht werden**

Änderungen in der CTA Guidance

- **Die wichtigsten Änderungen**
- ✓ **Beurteilungsfrist von 60 Tagen beinhaltet die Validierungs-phase, wenn der Antrag von Anfang an vollständig ist**
- ✓ **Behörden werden aufgefordert, alle Dokumente bis auf PIS und IC auf Englisch zu akzeptieren**
- ✓ **VHP-Verfahren und die damit verbundene Anerkennung des gemeinsamen Beurteilungsergebnisses, bzw. ein abgekürztes nationales Verfahren ist nicht erwähnt**
- ✓ **Ausführlichere Definition von IMP und Non-IMP und wie zu verfahren ist, wenn ein NIMP im MS nicht zugelassen ist**
- ✓ **Es wird angestrebt, ein einheitliches Antragsdossier durchzusetzen**

Änderungen in der CTA Guidance

➤ Die wichtigsten Änderungen

✓ Ausführliche Beschreibung aller zum Dossier gehörenden Dokumente:

- ❖ Anschreiben
- ❖ Antragsformular
- ❖ Prüfplan
- ❖ IB oder SmPC
- ❖ IMPD/simplified IMPD
- ❖ NIMP Dossier
- ❖ Kopie des Ethikgutachtens (kann nachgereicht werden in ein laufendes Verfahren)
- ❖ Summary des Scientific Advice, falls vorhanden
- ❖ Kopie der Akzeptanz des PIPs bei pädiatrischen Studien
- ❖ Inhalt des Labels des IMPs
- ❖ Zahlungsnachweis, wo Gebühren erhoben werden

Änderungen in der CTA Guidance

➤ Die wichtigsten Änderungen

✓ Zusätzliche Dokumente nur erlaubt

- ❖ Wenn Behörde Dokumente beurteilt, die üblicherweise von EKs beurteilt werden (z.B. Versicherungsnachweis, Prüferhonorare, Site-Vertragsbedingungen)
- ❖ Wenn in einem MS Unterlagen zu einem umfangreicheren Patientenschutz verlangt werden

✓ Solche zusätzlichen Anforderungen müssen der Kommission und den anderen MS mitgeteilt werden. Die Kommission wird solche Erweiterungswünsche ausführlich begutachten

✓ Wesentlich ausführlichere Beschreibung, was ein Substantial Amendment ist und was nicht, wer genehmigen muss und wie der Antrag aussehen muss

✓ Klarstellung, dass eine Studie unter den ursprünglichen Bedingungen weiterlaufen kann, bis Amendment genehmigt ist, es sei denn Urgent Safety Measures sind erforderlich

Änderungen in der CTA Guidance

- Die wichtigsten Änderungen
- ✓ End-of-trial Deklaration muss nur noch einmal gemacht werden: wenn die Studie in allen Ländern beendet ist
- ✓ Klarstellung, dass eine frühere Beendigung der Studie wegen nicht-Sicherheitsgründen wie raschere Rekrutierung nicht als „Early Termination“ zu betrachten und entsprechend zu berichten ist

GCP-Verordnung

- Die Durchführung klinischer Studien könnte in Deutschland erleichtert werden, wenn folgende Änderungen in der GCP-Verordnung vorgenommen würden
- ✓ § 3 (3): Provokationssubstanzen gelten nicht als IMP
- ✓ § 3 (3): Ausführlichere Definition bezüglich NIMP und Borderline-Produkten
- ✓ § 3 (5): Anfügen, dass sich Inhalt und Ausmass von Inspektionen nach dem studienspezifischen Risiko richten
- ✓ § 3: Sponsor-Definition ergänzen. Co-sponsorship ermöglichen
- ✓ § 5 (1): Antrag nur noch elektronisch. Keine Kopien mehr für beteiligte Ethikkommissionen

GCP-Verordnung

- Die Durchführung klinischer Studien könnte in Deutschland erleichtert werden, wenn folgende Änderungen in der GCP-Verordnung vorgenommen würden
- ✓ § 7 (2): Keine Kopie des EudraCT Bestätigungsschreibens
- ✓ § 7 (2): Anschreiben auf Englisch möglich und inhaltlich in Übereinstimmung mit revidierter CTA Guidance
- ✓ § 7 (2): Prüfplan vom LkP bei multizentrischen Studien und vom Hauptprüfer bei monozentrischen Studien sowie vom Sponsor zu unterschreiben
- ✓ § 7 (2): Zusammensetzung des Dossiers exakt nach Vorgabe der revidierten CTA Guidance inkl. Antragsformular. Vor allem keine separate Begründung für die Geschlechterverteilung, statistische Erwägungen oder Follow-up Behandlung zusätzlich zum Prüfplan

GCP-Verordnung

- Die Durchführung klinischer Studien könnte in Deutschland erleichtert werden, wenn folgende Änderungen in der GCP-Verordnung vorgenommen würden
- ✓ § 7 (2): Keine separaten Vertraulichkeitserklärungen bezüglich Patientenaufklärung
- ✓ § 7 (3): Kein Nachweis einer Versicherungspolice an die EK, sondern Bestätigung, dass die Abdeckung einer Entschädigung im Schadensfall gewährleistet ist
- ✓ § 9 (2): Ergänzen, dass zusätzliche Informationen während der Antragsbearbeitung durch die Behörden nachgereicht werden können, dies dann aber mit einem Neustart der Frist verbunden ist und dass die Nachreichung von EK-Voten keinen Neustart bewirkt
- ✓ § 10 (1): Hinweis auf die ausführliche Definition von Substantial Amendments in der revidierten CTA Guidance

GCP-Verordnung

- Die Durchführung klinischer Studien könnte in Deutschland erleichtert werden, wenn folgende Änderungen in der GCP-Verordnung vorgenommen würden
- ✓ § 12 (1): Keine separate An- und Abmeldung der Studie durch Prüfer bei der lokalen Behörde, sondern automatische Information durch BfArM oder PEI und Zugang der lokalen Behörde zu EudraCT Information (dies müßte auch im AMG geändert werden)
- ✓ Keine separate Genehmigung von Studien durch das Bundesstrahlenamt. BfArM/PEI können bei Bedarf Expertenrat von dort einholen
- ✓ § 13 (2/3): Nur in Deutschland auftretende SUSARs sind unverzüglich direkt in EudraVigilance mit Kopie an Behörde zu melden. Ethikkommissionen und Hauptprüfer erhalten nur periodische Sicherheitsberichte.

Erleichterungen für klinische Studien

im gegenwärtigen gesetzlichen Rahmen

Mit diesen Änderungen in AMG und GCP-Verordnung könnte der erforderliche administrative Aufwand bereits erheblich reduziert werden!!!

Ich danke für Ihre Aufmerksamkeit und freue mich auf die Diskussion.