

Auswirkungen der neuen Anforderungen auf die klinische Forschung

Prof. Dr. Barbara Sickmüller

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie
(BPI)

DGRA-Jahreskongress

19. und 20. Juni 2002 in Bonn

Ziel der Europäischen Richtlinie (Direktive) zu klinischen Prüfung (1)

- Bestimmungen für die klinische Prüfung in der EU zu vereinheitlichen,
- Schutz und Integrität des Menschen in klinischen Prüfungen zu gewährleisten,
- Entwicklung des gemeinsamen Markts zu fördern
- Forschung und Entwicklung von Arzneimitteln in der EU zu fördern

Ziel der Europäischen Richtlinie (Direktive) zu klinischen Prüfung (2)

- Vermeidung von Doppelprüfungen in EU durch Harmonisierung technischer Anforderungen
- Übernahme der GCP-ICH-Empfehlungen: weitere EU-Interpretationen stellen die Harmonisierung in Frage
- Präzisierung der Anforderungen an Funktion und Aufgaben von Ethikkommissionen: Schutz und Wohl der Patienten!

Bedeutung der Ethik-Kommissionen für die klinische Forschung



- Funktionsfähigkeit und hoher Bewertungsstandard sind von großer Bedeutung für die Akzeptanz der klinischen Forschung in Deutschland
- Zur Vereinfachung des Systems sollten Doppel- und Mehrfachbewertungen in Zukunft auf allen Ebenen vermieden werden

Umsetzung der EG-RL 2001/20/EG: Ethik-Votum (1)

- Ein zustimmendes Votum pro MS für Beginn einer klinischen Prüfung
- Art. 7 der RL : “Einzige Stellungnahme“ ungeachtet der Anzahl der Ethikkommissionen für Beginn
- EG - Recht ist in MS vollständig und sinngemäss umzusetzen (vgl. Ziele der RL)
- EG - Recht steht über Länderrecht

Umsetzung der EG-RL 2001/20/EG: Ethik-Votum (2)

- Regelung zur Definition der massgeblichen Ethikkommission nötig: Ansprechpartner für Sponsor
- AMG-Regelung muss somit Vorrang vor Landesrecht (Heilberufs-Kammergesetze) haben
- ➔ eindeutige Umsetzung dringend geboten, um Verzögerungen des Beginns einer klinischen Prüfung zukünftig zu vermeiden

Umsetzung der EG-RL 2001/20/EG: Ethik-Votum (3)

- Grundsätzliche Frist für Beratung durch Ethik-Kommission: maximal 60 Tage (Art. 6 Abs. 5 und 7)
 - innerhalb der Frist kann die Kommission einmal zusätzliche Informationen anfordern (mit clock stop)
 - Ausnahme für Prüfungen z. B. zur Gentherapie / Zelltherapie (Art. 6 Abs. 7): Frist beträgt 60 Tage, mit Verlängerung um 30 und zusätzlich 90 Tage möglich
- ➡ Vorgabe einer kürzeren Frist zur Entscheidung der Ethikkommission - abhängig vom geprüften Arzneimittel - ist im Interesse des Standortes D notwendig

Beginn der klinischen Prüfung - Behördliche Regelungen (Artikel 1)



- **Notifizierungsregelung** (implizite Genehmigung) für den Großteil der Prüfungen
- **obligates Genehmigungsverfahren** (explizite Genehmigung) *möglich* für alle noch nicht zugelassenen Arzneimittel, die unter Anhang A der VO (EWG) 2309/93 zum zentralen Zulassungsverfahren fallen,
- **obligates Genehmigungsverfahren vorgeschrieben** für Prüfungen mit Arzneimitteln, zur Gen-oder somatischen Zelltherapie, einschliesslich der xenogenen Zelltherapie sowie Prüfungen mit Arzneimitteln, die genetisch veränderte Organismen enthalten (GMO)

Umsetzung der EG-RL 2001/20/EG - Beginn (1)



Behördliche Einspruchsfrist:

- Erwägungsgrund (11) der EG-RL stellt klar: “In der Regel sollte eine implizite Genehmigung vorgesehen werden, d.h. falls ein positives Votum der Ethikkommission vorliegt und die zuständige Behörde innerhalb einer bestimmten Frist keine Einwände erhebt, sollte mit der klinischen Prüfung begonnen werden können...”.

Umsetzung der EG-RL 2001/20/EG - Beginn (2)

- Derzeitige Praxis in D sieht eine Notifizierung ohne Wartefrist vor
 - bisherige Praxis hat gezeigt hat, dass dies die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer nicht gefährdet
- ➡ unter Ausschöpfung des Gestaltungsspielraumes der EG-RL: bisheriges Verfahren der Notifizierung (implizite Genehmigung) als Standortvorteil soweit möglich beibehalten

Umsetzung der EG-RL 2001/20/EG - Beginn (3)

- Behördliche Genehmigungspflicht sollte nur vorgesehen werden für Prüfungen von Arzneimitteln zur Gen-oder somatischen Zelltherapie, einschliesslich der xenogenen Zelltherapie sowie Prüfungen mit Arzneimitteln, die GMO enthalten
- ➔ Implementierung: zusätzliche Anforderungen sind im Hinblick auf den Standort D zu vermeiden

Umsetzung der EG-RL 2001/20/EG - Beginn (4)

- Erteilung einer Strahlenschutzgenehmigung mit bundesweiter Gültigkeit darf nicht dazu führen, das Verfahren vor dem Beginn der Prüfung über den jeweils vorgesehenen Zeitraum hinaus zu verlängern
- Strahlenschutz-VO und Röntgen-VO sind an Regelungen der EU-RL anzupassen
- ➡ diese Genehmigungen sollten ein impliziter Teil der Genehmigung durch BfArM/PEI sein

Umsetzung der EG-RL 2001/20/EG - Sicherheit (1)

Melde-, Informations- und Inspektionsbestimmungen:

- derzeitige Meldungen über Beginn einer klinischen Prüfung nach § 67 AMG an die Länderbehörden sollten zentralisiert werden,
 - z. B. könnte Vorlage bei Bundesoberbehörde zu Beginn einer klinischen Prüfung ausreichen;
- ➡ im Hinblick auf Überwachung und Kooperation mit den anderen MS ist Einschaltung einer zentralen Koordinierungsstelle vorzusehen (z. B. ZLG)

Umsetzung der EG-RL 2001/20/EG - Sicherheit (2)



- Anforderungen an Berichte über schwerwiegende UE und UAW sind klar zu definieren,
 - dabei Übernahme der ICH-Leitlinien
 - bei Umsetzung in AMG ist der international vorgegebene Stand zu beachten
- ➔ einheitliche Bestimmungen in AMG und EU sind im Hinblick auf Standort D erforderlich

Umsetzung der EG-RL 2001/20/EG - Import klinischer Prüfpräparate aus Drittländern

- Zukünftig durch *sachkundige Person* sicherzustellen, dass jede Charge eines Prüfpräparates nach GMP hergestellt und geprüft wurde
 - Arzneimittelsicherheit bleibt gewahrt und entspricht bisherigem Vorgehen in anderen EU-MS
 - bisherige (abweichende) Regelung in D für KMU besonders problematisch
- ➡ Angleichung des AMG an EG-Recht durch Streichung des Erfordernisses *behördlicher GMP-Zertifikate* für klinische Prüfpräparate dringend nötig

Europäische Datenbank für klinische Prüfungen



- Vertraulichkeit ist auf jeden Fall zu wahren
- Datenbank sollte daher keine vertraulichen Informationen zum Prüfdesign bzw. zum Prüfpräparat enthalten
- Zugang klar definieren und kontrollieren
- Möglichkeit für den Antragsteller Daten zu seinen klinischen Prüfungen einzusehen, Korrektheit zu gewährleisten

Erarbeitung ergänzender Leitlinien vorgesehen in RL 2001/20/EG (1)

- Anträge an Ethikkommission (Form und Dokumentation), z. B. für Beginn bzw. Ende der Studie
- Anträge an Zulassungsbehörde (einzureichende Unterlagen sind z. T. übereinstimmend mit Ethikkommission)
- ➡ modularer Ansatz, um unnötige bürokratische Anforderungen zu vermeiden
- ➡ klare Aufgabenzuweisung für Ethikkommission / Behörde

Erarbeitung ergänzender Leitlinien vorgesehen (2)



- GMP
 - Dokumentation und Aufbewahrung
 - Pharmakovigilanz
 - Qualifikation der Inspektoren für GMP, GLP und GCP (Qualifikationen, Ausbildung; Vorschriften für Inspektoren; Laborkontrollen)
 - Qualifikation klinischer Prüfer
- ➡ Leitlinien sollten bei Implementierung möglichst unverändert in D berücksichtigt werden: einheitliches Vorgehen in EU nötig

Grundsätzliche Anforderungen an EG-Leitlinien

- Überbürokratisierung der klinischen Prüfung ist zu vermeiden
- klinische Prüfung ist in der Verantwortung des Sponsors, der spezielle Verantwortliche definiert bzw.
- des Prüfarztes hinsichtlich des Patienten
- Erfahrungen in D dazu positiv
- ➔ möglichst einfaches Vorgehen etablieren (vgl. Empfehlungen G 10: Forschungsstandort EU)

G 10 - Wettbewerbsfähigkeit der pharmazeutischen Industrie in der EU (1)



Bericht der “G 10“- Gruppe unter Leitung der beiden EU -
Kommissare Liikanen (Unternehmenspolitik) und Byrne
(Gesundheit)

Ziel:

- Verbesserung der wirtschaftlichen Rahmenbedingungen für die pharmazeutische Industrie in der EU durch
- Stärkung der Wettbewerbsfähigkeit der Industrie bei
- Wahrung des hohen Gesundheitsschutzniveaus in der EU

G 10 - Wettbewerbsfähigkeit der pharmazeutischen Industrie in der EU (2)



- Vernetzung nationaler Kompetenzzentren in der Forschung
- Ziel: Verbesserung des Forschungsstandortes Europa („incentives for research“)
- Verbesserung der Möglichkeiten für klinische Prüfungen auf europäischer Ebene
- Berücksichtigung dieses Ansatzes bei Implementierung der EG-RL 2001/20/EG