DGRA
DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR REGULATORY AFFAIRS

Draft der Clinical Trial Regulation

Praktische Vorstellungen zur Implementierung aus Sicht der Beteiligten

Dr. med. Ingrid Klingmann

Pharmaplex bvba
Brüssel

DGRA
DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR REGULATORY AFFAIRS

Dilemma im Juni 2013

- Alle Beteiligten (kommerzielle und akademische Sponsors, Patienten, Ethikkommissionen und Behörden) wollten Änderungen der regulatorischen Bedingungen für klinische Prüfungen.

- Nach zwei Konsultierungsrunden und Teilnahme an zahlreichen Veranstaltungen zur Problemerkennung und Erarbeitung von Vorschlägen hat DG SANCO am 17. Juli 2012 einen Vorschlag für eine Verordnung (Regulation) vorgelegt, die das System radikal vereinfachen und beschleunigen soll.

ABER

- Auch nahezu ein Jahr später haben die Beteiligten noch keine klaren Vorstellungen, wie das neue System in der Praxis funktionieren soll oder könnte.

DGRA
DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR REGULATORY AFFAIRS

Strategie der EU Kommission

- Nur EIN Antragsdossier, auch bei multinationalen Studien
- Ein zentrales, elektronisches Eingangsportal (Single Portal) zu einer neu zu errichtenden Datenbank
- Verlegung der Verantwortung für Koordinierung der nationalen Assessments vom Sponsor zu den Behörden
- Nur Vorgabe der Rahmenbedingungen für das koordinierte Assessment-Verfahren (CAP)
- EIN Votum pro Mitgliedsstaat (MS). Wie die MS das nationale Assessment organisieren, bleibt den MS überlassen, auch die Art der Einbindung von Ethikkommissionen (EK)
- Kürzeste (kompetitive) Zeitschienen im Studien-Genehmigungs-verfahren für Behörden, EKs und Sponsors
- Risiko-basierter Genehmigungs- und Überwachungsprozess

Der Regulation-Vorschlag hat alle überrascht

Er wird einerseits, vor allem von den akademischen und kommerziellen Sponsors und Patienten, als mutiger Schritt in die “richtige Richtung” empfunden.

ABER

Zweifel an der Durchführbarkeit, an der zukünftigen Qualität der Assessments und dem gesicherten Patientenschutz, vor allem bei Ethikkommissionen und Behörden aber auch Sponsors, sind weit verbreitet.

Vorgehen des EU Parlaments

Der ENVI* Ausschuss des EU Parlaments unter Leitung der Rapporteurin Glenis Willmott, UK, hat dem Parlament umfangreiche Änderungsvorschläge unterbreitet, die den verschiedenen berechtigten Bedenken Rechnung tragen sollen.

*ENVI = Environment, Public Health, Food Safety

Der Vorschlag wurde mit nur wenigen Änderungsforderungen am 30. Mai 2013 angenommen.

Wie wird die Realität aussehen?

Während das Management der kurzen Zeitfenster für alle Beteiligten eine große Herausforderung darstellt, sehen die verschiedenen Stakeholders unterschiedliche Probleme für die Umsetzung der Regulation in die Praxis.

Die Vorschläge des EU Parlaments haben bereits viele dieser kritischen Aspekte angesprochen / konkretisiert / geändert.

Bedenken der Akademia

- “Low-intervention clinical trial”: nicht klar genug definiert, geht nicht weit genug. Es sollte die “low-risk clinical trial” eingeführt werden, zu der z.B. auch Bioäquivalenz-Studien mit zugelassenen Präparaten und Studien mit etablierten “off-label treatments” gehören sollten

- Etablierter und in Guidelines empfohlener “Off-label Use” sollte der Marketing Authorisation in “Low- intervention trials” gleichgestellt werden

- Scope der Regulation ist definiert (ausschließlich für Studien mit Medikamenten), aber in verschiedenen MS wurde die nationale Gesetzgebung im Rahmen der CTD Implementierung deutlich weiter gefasst ⇒ viel Unklarheit!

DGRA
DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR REGULATORY AFFAIRS

Bedenken der Akademia

- Es bestehen Unsicherheiten bzgl. der Safety Reporting Anforderungen in IITs mit zugelassenen Substanzen
- Die Anforderungen und Bedingungen für ein “National Indemnification System” sollten deutlicher gemacht werden
- IITs werden meistens nicht mit einem Final Report sondern mit einer Publikation abgeschlossen/berichtet. Befürchtung: neuer bürokratischer Aufwand für umfangreiche Abschlussberichts-verfassung mit allen Final Report Anhängen einschl. Rohdaten
- Andererseits verlangen Journals, akademische Gruppen, etc. angeführt durch die AllTrials Initiative, dass die Rohdaten ALLER Studien zur Verfügung gestellt werden, einschl. der von Studien mit nicht zugelassenen Substanzen

DGRA
DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR REGULATORY AFFAIRS

Bedenken der Akademia

- Die Zeitschienen des CAP sind attraktiv, aber die Fristen für die Beantwortung von Dossier-Mängeln und Fragen sind für akademische Institutionen zu kurz

- Studien ohne Einwilligung in Notfallsituationen sollten nicht nur in Studien mit “minimal risk and minimal burden” durchgeführt werden können, weil dies Studien mit nicht zugelassenen Stubstanzen grundsätzlich ausschließen würde

- Die Audit- und Inspektions-Vorgehensweise sollte den Risiko-basierten Anforderungen gerecht werden

DGRA
DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR REGULATORY AFFAIRS

Bedenken der Ethikkommissionen

- Das Wort “Ethikkommission” wird im gesamten Regulation-Text nicht erwähnt und deshalb befürchten die EKs, die EU Kommission wolle Ethikkommissionen in Zukunft abschaffen
- Die Deklaration von Helsinki wird zwar als Basis erwähnt, aber eine unabhängige Begutachtung durch eine EK ist nicht vorgesehen, nur ein “joint assessment” zusammen mit den Behörden und einem Patienten
- EK Bedenken: dadurch wird die Position der EKs geschwächt, vor allem in Ländern, in denen die Position der EKs trotz CTD schwach ist
- “Science and ethics” können nicht getrennt werden: ethische Beurteilung darf sich nicht nur auf Teil II beschränken

DGRA
DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR REGULATORY AFFAIRS

Bedenken der Ethikkommissionen

- Wie kann sichergestellt werden, dass die Stimme der EKs auf nationaler Ebene von den Behörden gleichberechtigt in die Votumfindung eingebunden wird?
- Wie kann das bei multinationalen Studien sichergestellt werden?
- Der Schutz des Individuums gegenüber den Interessen der Gesellschaft ist nicht ausreichend gewährleistet
- Behörden könnten einen Interessenskonflikt bei der Beurteilung haben, vor allem, wenn die Studie von Behörden angeordnet oder empfohlen wurde
- Mit der Wahl des rMS könnte der Sponsor Länder mit starker ethischer Beurteilung umgehen

DGRA
DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR REGULATORY AFFAIRS

Bedenken der Ethikkommissionen

- Die kurzen Zeitfenster erlauben keine sorgfältige ethische Beurteilung der gesamten Studie
- Die Validierungsphase ist zu kurz und im Prinzip ungeeignet, um zu beurteilen, ob eine Studie “Low intervention” ist oder nicht.
- Es gibt zu wenige “Opt-out”-Möglichkeiten. So ist z.B. die Ablehnung einer Studie durch die EK kein möglicher Grund
- Die geeignete Funktionalität des Single Portals bzgl. Einbindung der EKs wird bezweifelt, vor allem auch bzgl. der Integration der bestehenden nationalen Portale in verschiedenen Ländern.

DGRA
DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR REGULATORY AFFAIRS

Bedenken der Behörden

- Wird die neu zu errichtende zentrale Datenbank reibungslos funktionieren und rechtzeitig zur Verfügung stehen?
- In wieweit können (und müssen) nationale Gesetze geändert werden, um das einheitliche Antragsdossier zu ermöglichen?
- Wird die Datenbank Antragsdokumente in verschiedensten Sprachen bewältigen können?
- Wie kann verhindert werden, dass Sponsors solche MS als rMS aussuchen, die keine ausreichende Kapazität oder Erfahrung für/mit Assessments haben?
- Wie soll die Zusammenarbeit mit den EKs im CAP aussehen?

DGRA
DEUTSCHE
GESELLSCHAFT
FÜR
REGULATORY AFFAIRS

Bedenken der Behörden

- Wie soll das CAP in so kurzen Zeitfenstern funktionieren?
- Wie kann sichergestellt werden, dass die Bedenken der cMS adäquat beachtet werden?
- Wie soll die Regulation die bisher nicht gelösten Probleme der EudraVigilance Datenbank lösen können?
- Was ist von der neuen Inspektionsaufgabe der EU Kommission zu erwarten?

DGRA
DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR REGULATORY AFFAIRS

Bedenken von Patienten-Organisationen

- Einbindung von Patienten in das CAP ist ein großer Schritt in Richtung Partnerschaft mit Patienten, aber der in Art. 9 geforderte EINE Patient ist nicht ausreichend für eine balancierte Beurteilung

- Die Modalitäten für eine Patienteneinbindung sind unklar und müssten weiter ausgearbeitet werden

- Patienten-Einbindung bräuchte eine unterstützende Infrastruktur um erfolgreich funktionieren zu können

DGRA
DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR REGULATORY AFFAIRS

Bedenken von Patienten-Organisationen

- Der Informed Consent Prozess sollte durch die Regulation endlich Europa-weit einheitlich gestaltet werden. Das fehlt weitgehend im gegenwärtigen Entwurf

- Die Transparenz von Studienergebnissen sollte verstärkt, gleichzeitig aber sichergestellt werden, dass die Vertraulichkeit der Patientendaten absolut gewährt bleibt

DGRA
DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR REGULATORY AFFAIRS

Bedenken der Pharma-Industrie

- CAP Fristen werden sehr begrüßt, aber Behörden, EKs und Firmen werden ihre Prozeduren ändern müssen, um Response-Fristen einhalten zu können. Wird das zuverlässig und zeitgerecht gelingen?

- Regulation sollte sicherstellen, dass keine weiteren nationalen oder lokalen Review-Hürden bestehen bleiben. Wird das gelingen?

- Zusätzliche Guidelines zur Sicherstellung einheitlicher Dokumentationsanforderungen werden erforderlich werden

- Bürokratieabbau könnte noch verstärkt werden, z.B.: Rekrutierungstatus NICHT melden, IB-Aktualisierungsfristen NICHT vorschreiben

DGRA
DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR REGULATORY AFFAIRS

Bedenken der Pharma-Industrie

- Die ethische Begutachtung durch unabhängige EKs und ihre Organisation sollten harmonisiert werden, vielleicht unterstützt durch Networking und Zusammenarbeit mit Hilfe einer EU-finanzierten EK Platform?

- Zugang zu Informationen in der zentralen Datenbank sollte eine faire Balance zwischen dem Schutz des geistigen Eigentums und den gerechtfertigten Interessen und Bedürfnissen anderer Interessens-gruppen sicherstellen. Sicherstellung des Forschungsstandorts Europa für ROW-Firmen!

- Die Anforderungen an Versicherungen für verschiedene Studienarten und Sponsors sollten klar und einheitlich festgelegt werden

DGRA
DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR REGULATORY AFFAIRS

Bedenken der Pharma-Industrie

- Anforderungen an Safety-Reporting sind immer noch nicht klar, auch bezüglich der Meldung an EKs und Prüfärzte, vereinfacht durch die zentrale Datenbank
- Die geforderte Zusammenarbeit zwischen Studien-Sponsor und Zulassungshalter ist komplex und könnte in der Realität schwierig und aufwendig werden
- Wird die Regulation die zu erwartenden rasanten Änderungen in Wissenschaft und Technik der Medikamentenentwicklung zulassen? Wird das durch einen regelmäßigen Reviewprozess der Regulation ermöglicht werden?

DGRA
DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR REGULATORY AFFAIRS

Mein Fazit

Für den anstehenden Trialogue wird es eine große Herausforderung werden, diese offenen Fragen so weit wie möglich auf ethische, faire, pragmatische und rechtlich korrekte Weise zu klären.

Ohne den Willen in den MS, Gesetze zu ändern und eine wirklich europäisch-einheitliche Zukunft für klinische Studien anzustreben, wird auch diese Regulation nur einen Teilerfolg darstellen.

Es muss dringend erarbeitet werden, wie CAP und Single Portal funktionieren können und müßten.

Die verbleibende Zeit bis zur Implementierung der Regulation muss von all Interessensgruppen dazu genutzt werden, die eigenen Infrastrukturen und die Zusammenarbeit mit anderen Stakeholders proaktiv in Richtung Vereinheitlichung zu gestalten.