



Die Verordnung (EU) 536/2014 und die nationale Umsetzung

17th DGRA Annual Congress
Bonn, 7. Mai 2015

Ministerialrat Dr. Lars Christoph Nickel



Verordnung (EU) Nr. 536/2014

- Verordnung (EU) Nr. 536/2014 vom 16.4.2014 über klinische Prüfung mit Humanarzneimitteln, Abl. L 158/1 mit 99 Artikeln und 4 Anhängen
- Ziel: EU-weite Förderung der öffentl. Gesundheit sowie der Forschung durch Schaffung einheitlicher Vorschriften für die Einreichung, Bewertung und Genehmigung klinischer Prüfungen.



Hauptinhalte eines nationalen Durchführungsgesetzes

- **EU-VO ist unmittelbar geltendes Recht
aber: nationales Durchführungsgesetz mit
Anpassung der bisherigen Regelungen im
AMG und in der GCP-VO erforderlich**
- **Schwerpunkt: Regelung der Anforderungen
und des Verfahrens zur Beteiligung der
Ethik-Kommissionen**
- **Aufrechterhalten besonderer
Schutzregelungen für Probanden**



Grundprinzipien Genehmigungsverfahren

- ◆ ein Antrag pro Sponsor europaweit
- ◆ eine Genehmigung je betroffenem Mitgliedstaat (MS)
- ◆ ein MS als „berichterstattender Mitgliedstaat“ (rMS)
- ◆ umfassende Beteiligung aller betroffenen MS (cMS)
- ◆ umfassende Beteiligung von Ethik-Kommissionen im Genehmigungsverfahren (nationale Ausgestaltung)
- ◆ umfassende Berücksichtigung von Anliegen einzelner MS
- ◆ Möglichkeit für Mitgliedstaaten zu Opt-out in bestimmten Fällen
- ◆ Maximale Fristen: Validierung 10 Tage, Bewertung Teil I und II 45 Tage ab Tag der Validierung, in bestimmten Fällen mit Möglichkeit zur Verlängerung



Teil I (europ.) und Teil II (national)

Teil I

- therapeut. Nutzen u. Nutzen für die öffentl. Gesundheit
- Risiken/Belastungen für Teilnehmer
- Herstellung/Einfuhr/Kennzeichnung für Prüfpräparat
- Prüferinformation

Teil II

- Einwilligung nach Aufklärung
- Entschädigung Prüfer u. Proband
- Rekrutierung Proband
- Geeignetheit mitwirkender Personen/Stellen
- Biologische Proben



Getrenntes Verfahren I und II

- Möglichkeit, zunächst nur Antrag zu Teil I einzureichen
- Frist von 2 Jahren für Einreichung von Teil II

Entscheidung über Genehmigung

Entscheidung des rMS zu Teil I gilt grundsätzlich als Entscheidung des cMS stillschweigende Genehmigung, wenn cMS nicht innerhalb der Fristen reagiert

Folge:

Grundsätzlich Bindung an rMS-Bewertung

Aber Ausnahmen



Entscheidung rMS

Nur in folgenden Fällen Abweichen möglich:

- ◆ Erhebliche Unterschiede zwischen dem cMS und dem rMS hinsichtlich der normalen klinischen Praxis, die dazu führen würden, dass ein Proband eine schlechtere Behandlung erhalten würde als gemäß normaler klinischer Praxis
- ◆ Verstoß gegen die in Artikel 90 genannten nationalen Rechtsvorschriften (z.B. BtMG)
- ◆ Bedenken hinsichtlich der Sicherheit der Prüfungsteilnehmer sowie der Zuverlässigkeit und Belastbarkeit der gem. Art. 6 Abs. 5 (Assessment Report) oder Abs. 8 (Nachlieferung des Sponsors) übermittelten Daten.



Umsetzung der rMS Entscheidung

MS muss Genehmigung verweigern

- ◆ wenn Bewertung des rMS negativ
 - ◆ wenn Opt-Out Gründe vorliegen
 - ◆ wenn Bewertung von Teil II negativ
 - ◆ wenn zuständige Ethik-Kommission negatives Votum abgegeben hat
-
- MS müssen ein Rechtsmittelverfahren für die Entscheidung vorsehen.
 - Frist von 2 Jahren für Beginn der Durchführung nach Antragstellung



Bundesministerium
für Gesundheit

Nationale Optionen

Vorstellung
erster konzeptioneller
Überlegungen
auf Fachebene





Anpassungsbedarf Zuständige Behörde

- Eine Entscheidung (Erlass des Verwaltungsakts) über die Genehmigung einer klinischen Prüfung erlässt die BOB möglichst im Rahmen eines gestuften Verwaltungsverfahrens, Zusammenführen der Voten der EK und der BOB
- Damit ist BOB auch ggf. Klagegegner bei etwaigen Rechtsmitteln gegen diesen VA.
- Einreichung der Antragsunterlagen in Deutsch oder Englisch; Bescheid in deutscher Sprache? Tenor und tragende Gründe Deutsch, Verweis auf englische Dokumente?



Einbindung Ethikkommission

- Einrichtung & Ausgestaltung der Ethik-Kommission (EK) sind den MS überlassen
- Geänderte Anforderungen & größere Verantwortung erfordern effiziente und verlässliche Strukturen bei den EK



Anpassungsbedarf EK

- VO enthält allgemeine Vorgaben zur Zusammensetzung EK
 - ◆ Laienvertreter/Patientenvertreter: Jeder, außer Jurist, Mediziner und Pharmazeut?
 - ◆ Unabhängigkeit: Mitglieder und externe Experten dürfen keine finanziellen oder persönlichen Interessen haben, die Auswirkungen auf ihre Unparteilichkeit haben könnten
- Beteiligung am Verfahren sowohl von Teil I als auch von Teil II möglich



Anpassungsbedarf EK -Bestimmung-

→ Neues Konzept notwendig:

- ◆ kein LKP mehr & getrennte Einreichung Part I + II möglich

→ Diskutierte Option 1:

- ◆ Registrierungspflicht der nach Landesrecht gebildeten öff-rechtl. EK
- ◆ bei einer festzulegenden Stelle (BOB ?)

→ Diskutierte Option 2:

- ◆ Zentrale Bundes-EK?



Anpassungsbedarf EK -Registrierung-

→ Mögliche Anforderungen für Registrierung:

- ◆ nach Landesrecht gebildete EK (unabhängig, interdisziplinär, Laienvertreter)
- ◆ Verfügen über aktuelle wissenschaftliche Expertise in allen medizinischen Disziplinen
- ◆ Verfügen über eine angemessen ausgestattete Geschäftsstelle
- ◆ regelmäßige Sitzungen/ kurzfristige Terminierung
- ◆ Verfahrensordnung
- ◆ Gebührenbeteiligung aufgrund einer konsentierten Gebührenregelung für registrierte EK



Anpassungsbedarf EK -Registrierung-

- Aktualisierung der Registrierung (Befristung?)
- Rechtsfolgen, wenn nachträglich Voraussetzungen für Registrierung wegfallen?



Anpassungsbedarf EK -Zuständigkeit-

Optionen für Ermittlung zuständige EK:

1. Bestimmung der Zuständigen EK aufgrund Geschäftsverteilungsplans der EK? Bei der Festlegung könnten die Kapazitäten/bisheriges Volumen und der Länderproporz berücksichtigt werden.
→ bei rein monozentrischen Studien lokale EK?
2. Zuständigkeit aufgrund spezifischer Qualifikationen der EK (z.B. nach Fachgebieten)?



Anpassungsbedarf EK lokale EK

Einbindung lokaler EK bei Part II:

- **grundsätzlich ?** innerhalb der Fristen möglich und sinnvoll?
- **ausnahmsweise ?** federführende EK kann entscheiden, ob die Einbeziehung der lokalen EK im Einzelfall erforderlich ist ?
- Gebührenbeteiligung lokaler EK ?



Beteiligung Ethik-Kommission im weiteren Verfahren

- Beteiligung bei wesentlichen Änderungen zu Teil I und II oder bei späterer Hinzufügung eines MS entsprechend ihrer Zuständigkeit im Genehmigungsverfahren
- Beteiligung EK bei Rücknahme und Widerruf zu in ihre Prüfungskompetenz fallenden Aspekte
- Beteiligung EK an Bewertung von Sicherheitsberichten und Nebenwirkungsmeldungen nach Art. 42 und 43



Anpassungsbedarf Gebühren, Art. 86, 87

- Mitgliedstaaten erheben auf transparente Weise und nach dem Grundsatz der Kostendeckung Gebühren
- Unzulässig mehrere Zahlungen an unterschiedliche an der Bewertung des Antrags auf Genehmigung einer klinischen Prüfung beteiligte Stellen zu erheben:
- **!Ein Gebührenbescheid**



Gebühren

- Festzulegen: Gebührenhöhe und **Aufteilung**
- Wie können einheitliche Gebühren für alle EK geschaffen werden?
s.o. Registrierungsverfahren



Weitere Verfahrensregelungen Anpassungen im AMG und GCP-V

- Beibehalten des Prüferkonzepts?
Nur Hauptprüfer und 1 weiterer Prüfer?
- kürzere Fristen für Phase 1 Studien ?
Option: Bekanntmachung und Selbstbindung der Verwaltung
- Streichung der Anzeigepflichten an Länder nach § 67 AMG?



Kapitel V: Einwilligungs- und Aufklärungserfordernisse

- umfassende Aufklärungserfordernisse gegenüber Prüfungsteilnehmern und Vertretern, Art. 28, 29
- Durchführung Prüfung durch Arzt, Art. 28
- keine unangemessene Beeinflussung finanzieller Art der Teilnehmer, Art. 28



Möglichkeit für ergänzende Regelungen in MS, Art. 29

- Gesetzliche Regelungen, die vorsehen, dass Minderjährige zusätzlich zum rechtlichen Vertreter einwilligen müssen, wenn sie sich selbst eine eigene Meinung bilden können und die Informationen verstehen.
- Gesetzliche Regelungen, die vorsehen, dass sowohl die Unterschrift der nicht-einwilligungsfähigen Person als auch des gesetzlichen Vertreters vorhanden sein müssen.



Nicht-einwilligungsfähige Erwachsene Art. 30

- Neben direktem Nutzen für den Teilnehmer nunmehr auch grds. Gruppennutzen, wenn es sich um eine lebensgefährdende oder zu Invalidität führenden Krankheitsbild handelt, an der der Teilnehmer leidet und der Teilnehmer nur einem geringen Risiko und einer geringen Belastung gegenüber der Standardbehandlung ausgesetzt ist.
- Möglichkeit für MS, strengere Schutzregelungen vorzusehen (so enthalten im Beschluss des BT aus der 17. LP (BT-Drs. 17/12183)).



Weitere nationale Schutzregelungen

- Möglichkeit für MS, auch für Soldaten, Personen, die unter Freiheitsentzug stehen, Personen, die auf Grund gerichtlicher Anordnung nicht an klinischen Prüfungen teilnehmen können sowie Personen in Heimen, zusätzliche Regelungen zu treffen (Art. 34)



Cluster-Prüfungen Art. 30

- Prüfungen, in denen nach der Methodik nicht individuelle Patienten, sondern Gruppen von Patienten verglichen werden, wobei die Patienten die Standardbehandlungen mit zugelassenen Arzneimitteln erhalten sollen, die innerhalb ihrer Zulassung angewendet werden
- Möglichkeit für MS, Erleichterungen hinsichtlich der Einwilligungserfordernisse für die Einbeziehung von Patienten in die Prüfungen vorzusehen (Aufklärung bleibt notwendig).
- Weitere Voraussetzungen: exklusive Durchführung in nur einem MS, keine aktive Einwilligung erforderlich nach Aufklärung, bei Verschweigen Einschluss in die Prüfung
- Kein Regelungsbedarf in DEU



Sonstige Änderungen

- Gesetzlicher Vertreter des Sponsors:
Beibehaltung der derzeitigen gesetzlichen
Anforderung
- Sprache für Kennzeichnung. Deutsch, ggf. auch
in mehreren Sprachen
- Art. 76 (Haftung): Entschädigungsregelung wie
bisher in Form einer Probandenversicherung mit
Erleichterung für Versicherung bei klinischer
Prüfung mit zugelassenen AM
- Veröffentlichungspflicht von klinischen
Prüfungen, die nicht in der EU durchgeführt
worden sind (§ 42b Abs. 2)



Inkrafttreten und Anwendung

- **Inkrafttreten** am 20. Tag nach Veröffentlichung im Amtsblatt der EU
- **Anwendung**: 6 Monate nach Veröffentlichung zur Funktionsfähigkeit des EU-Portals, nicht jedoch eher als zwei Jahre nach der Veröffentlichung der VO im Amtsblatt, frühestens am 28.05.2016;
- Fortgeltung der RL 2001/20/EG für weitere drei Jahre für Altanträge aus der Zeit bis zur Anwendung der VO (also 3 Jahre parallele Geltung) sowie 1 Jahr Wahlrecht für altes oder neues Recht (vgl. Art. 98)



Bundesministerium
für Gesundheit

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

