



Engagiert – Erfahren – Erfolgreich

Verordnung zur Klinischen Prüfung / Clinical Trial Regulation – Perspective of the Pharmaceutical Industry

Prof. Dr. Barbara Sickmüller
DGRA / BPI - Senior Scientific Advisor
17th DGRA Annual Congress
7. and 8 May, 2015 in Bonn

BPI Bundesverband der
Pharmazeutischen Industrie e.V.

B.Sickmüller_17th DGRA Annual
Congress_2015_Klin. Prüfung

1

Deutschland ist ein guter Standort!

- **Gute Erfahrungen in Deutschland seit Umsetzung der Richtlinie 2001/20/EG im Rahmen der 12. AMG-Novelle im August 2004:**
 - Umfragen der Verbände belegen: Sponsoren haben gute Erfahrungen mit dem Genehmigungsverfahren in Deutschland bei den Bundesoberbehörden (BfArM und PEI) bzw. dem Ablauf der zustimmenden Bewertung durch die Ethik-Kommissionen gesammelt.
- **Gute Grundvoraussetzungen in Deutschland :**
 - Dichtes Netz von guten/sehr guten Universitäten bzw. Fakultäten
 - Hohe Qualität der erbrachten Forschungsleistung
 - Hohe Patientendichte, gute Verteilung der Studienzentren
 - Attraktives, breites Patientenkollektiv
- ❖ **Deutschland ist seit einigen Jahren die Nr. 1 der Studienstandorte in Europa – steht aber auch in der Welt gut da (Nr. 3)**

BPI Bundesverband der
Pharmazeutischen Industrie e.V.

B.Sickmüller_17th DGRA Annual
Congress_2015_Klin. Prüfung

2

Make Your Move: Taking Clinical Trials to the Best Location

Should pharmaceutical companies be performing some of their high quality clinical trials in emerging markets? The best opportunity is in Asia, says A.T. Kearney's Country Attractiveness Index.

Highly margin companies close to manufacturing activities increase pharmaceutical R&D.

Country Rankings, Scores, Strengths and Weaknesses

Country	Rank	Score	Strengths & Weaknesses (Quartiles I - IV)						Quartile	Rank
			Patent Pool	Cost Efficiency	Regulatory Conditions	Relevant Expertise	Infrastructure & Stability	Commercial Attractiveness		
USA	1	6.52	I	IV	I	I	I	I	I	1-7
China	2	5.88	I	IV	II	I	I	I	II	8-15
Germany	3	4.81	II	IV	I	I	I	I	III	16-22
India	4	4.67	I	I	IV	II	II	IV	II	23-30
Mexico	5	4.35	I	I	II	II	II	IV	II	
Singapore	6	4.30	IV	II	II	I	II	I	IV	
Spain	7	4.26	II	II	II	I	II	II	II	
Slovenia	8	4.25	IV	II	II	IV	II	II	IV	
France	9	4.24	II	IV	II	II	II	II	II	
South Africa	10	4.23	II	I	I	IV	IV	II	III	
Denmark	11	4.23	IV	II	I	II	I	II	III	
Ukraine	12	4.21	II	I	II	IV	IV	IV	IV	
Canada	13	4.21	II	IV	I	I	I	I	I	
Finland	14	4.16	IV	II	II	II	II	II	III	
Poland	15	4.12	II	II	II	II	II	II	II	
Czech Republic	16	4.11	II	II	II	II	II	II	II	
Hungary	17	4.10	IV	I	II	II	II	II	IV	
Taiwan	18	4.10	II	II	II	II	II	II	II	
Brazil	19	3.97	I	II	IV	II	II	II	II	
UK	20	3.90	II	IV	I	II	II	I	I	
Switzerland	21	3.79	IV	IV	II	II	I	I	III	
Chile	22	3.79	II	II	IV	IV	II	II	IV	
Russia	23	3.79	II	II	II	II	II	II	II	
Philippines	24	3.76	II	I	IV	IV	IV	IV	IV	
Japan	25	3.75	I	IV	I	II	II	I	I	
Argentina	26	3.72	II	II	IV	II	IV	II	III	
Israel	27	3.63	IV	II	II	II	II	II	IV	
S. Korea	28	3.63	II	II	II	IV	II	II	II	
Ireland	29	3.46	IV	IV	I	IV	II	IV	IV	
Turkey	30	3.30	II	II	IV	IV	II	II	II	

(1) Strength indicates a country is in the first quartile of countries for a given criteria. Weakness indicates a country is in the fourth quartile of countries for a given criteria.

Source: Clinical Trials Country Attractiveness Index, 2010

BPI Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

B.Sickmüller_17th DGRA Annual Congress_2015_Klin. Prüfung **3**

EU - Clinical Trials Regulation (EU-CTR 536/2014) ab frühestens Mitte 2016

▪ Ansatz der EU-Kommission für die neue EU-Verordnung:

⇒ Verordnung, die in allen Mitgliedstaaten gleich/parallel gilt und angewendet wird...

⇒ Ziel der EU-CTR: Harmonisierung der Anforderung an klinische Studien und bürokratische Vereinfachung der Genehmigungsanträge bei klinischen Studien in der EU.

▪ Wunsch aus Sicht kommerzieller Sponsoren:

⇒ Ein Verfahren für die Genehmigung multinationaler klinischer Prüfungen - unter Einbindung von Behörden und Ethik-Kommissionen auf Ebene der Mitgliedsstaaten.

Und das ist das Ergebnis...

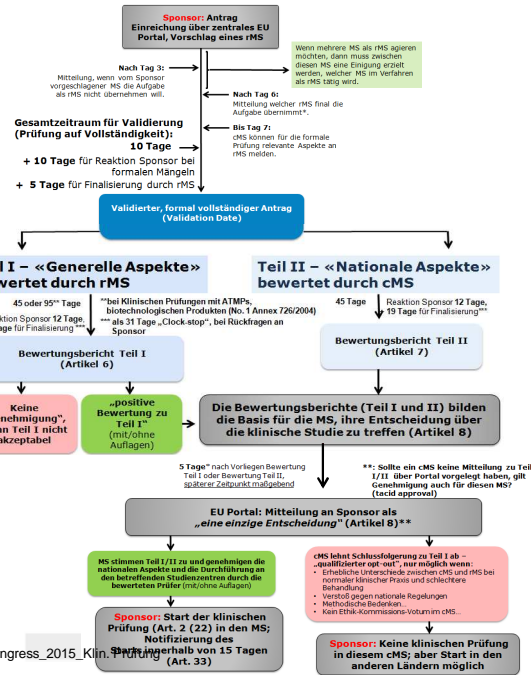
Verfahren zu Teil I teilt sich bei Studien, die in mehreren MS laufen in drei Phasen auf:

- 26 Tage für rMS zur Erstellung eines Berichtsentwurf
- 12 Tage für koordinieren Review des Entwurfs unter Beteiligung aller cMS
- 7 Tage für die finale Erstellung des Berichts Teil I durch rMS
- Insgesamt also 45 Tage!

rMS = reporting Member State; berichterstattender Mitgliedstaat
 cMS = concerned Member State; beteiligter Mitgliedstaat

Beachten bei „Tagen: Es sind immer „Kalendertage“ gemeint!!

Beachten : Es sind maximale Fristen, Behörden können bestimmte Fristen verkürzen.



Zeitschiene

- ✓ Verordnung ist 20 Tage nach Publikation im EU-Amtsblatt (OJ) in Kraft getreten
- Publikation war am 27.5.2014
- ✓ Bestimmungen werden frühestens 6 Monate nach Bekanntmachung der vollen Funktionalität des Portals / der Datenbank wirksam, keinesfalls jedoch vor dem 28. Mai 2016 – Art. 99

.....weitere Übergangsregelungen für den Beginn klinischer Prüfungen:
 Antragsteller kann noch bis **18 Monate** nach Bekanntmachung der Funktionalität des Portals / der Datenbank den Antrag gemäß RL 2001/20/EG stellen und noch **42 Monate** nach dieser RL durchführen - Art. 98 Abs. 2




Engagiert – Erfahren – Erfolgreich

Ein Gesetzesentwurf des BMG liegt noch nicht vor – aber viele Gespräche haben auf allen Ebenen mit den Behörden stattgefunden!


Nachstehend wichtige Vorschläge der pharmazeutischen Industrie:

BPI Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

B.Sickmüller_17th DGRA Annual Congress_2015_Klin. Prüfung **7**



Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte



- Umsetzung der EU-„Clinical Trial Regulation“ in ein neues „deutsches System“ – aus Sicht der Verbände der pharmazeutischen Industrie
- BPI / BAH / vfa

BfArM im Dialog

Die EU-Verordnung 536/2014 zu Klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln

Bonn, 23.01.2015 - 09.00-17.15 Uhr
Moderation: Prof. Dr. Karl Broich und PD Dr. Thomas Sudhop

B.Sickmüller_17th DGRA Annual Congress_2015_Klin. Prüfung **8**

Klare Struktur und effizienter Ablauf für das „nationale Votum“ unabdingbar!

- „Nationales Votum“ auf deutscher Ebene muss sich aus
 - Votum der BOB und der beteiligten EKs zusammensetzen
 - effizienter und fristgerechter Ablauf des Verfahrens erforderlich
- Verfahren für den Sponsor sonst eine "black box"
- EU-CTR gibt die Aufteilung des Antragsdossiers vor in
 - Generelle Aspekte (Teil 1) und nationale Aspekte (Teil 2).
- Im nationalen Gesetz/System muss die Aufgabenteilung zwischen den MSs bzw. Behörden und EKs eindeutig festgelegt werden aber wie?

Wie könnte ein „deutsches System“ aussehen? Aufgabenabgrenzung bei Teil I

Inhalt	BOB	EK
Pharm. Qualität (IMPD, Labelling)	Ja	Nein
Herstellungs- und Importerlaubnisse	Ja	Nein
Pharmakologie/ Toxikologie	Ja	Nein
Angemessenheit der IB	Ja	Ja/Nein?
Klinische Dokumentation (Prüfplan)	Ja	Ja
Nutzen/Risiko-Bewertung	Ja	Ja



Wie könnte ein „deutsches System“ aussehen? Rolle BOB bei Teil II?

Inhalte	BOB	EK
Rekrutierung von Prüfungsteilnehmern	Nein	Ja
Datenschutzaspekte	Nein	Ja
Eignung der beteiligten Personen	?*	Ja
Eignung der Prüfzentren	?*	Ja
Schadensersatz/ Versicherung	Nein	Ja
Biologische Proben	Nein	Ja

***Beachten:** Bisheriger Versagungsgrund der Nichteignung eines Zentrums. Wird bei GCP-Inspektionen von Behörde überprüft.



Seite 11 © BAH, BPI, vfa | BfArM im Dialog | 23. Januar 2015

BAH

BPI Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

vfa Die fortschrittliche Pharma-Unternehmen

BPI Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

B.Sickmüller_17th DGRA Annual Congress_2015_Klin. Prüfung

11

Infrastrukturelle Professionalisierung der Ethik-Kommissionen (EKs) notwendig

- **System mit 53 Ethik-Kommissionen weiterhin funktionsfähig?**
- **Hoher Anspruch an Ethik-Kommissionen, die am Bewertungsprozess (insbesondere Bewertungsverfahren Teil I) teilnehmen**
 - Strukturen und Ausstattung erforderlich, um Einhaltung der knappen Fristen zu gewährleisten
 - EKs brauchen angemessen ausgestattete Geschäftsstellen...
 - neue Kommunikationswege mit BOBs und den anderen EKs erforderlich
 - EU-CR fordert "**angemessen qualifizierte**" EKs
- **System mit Registrierung öffentlich-rechtlicher EKs?**

BPI Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

B.Sickmüller_17th DGRA Annual Congress_2015_Klin. Prüfung

12

Wegfall des „Leiters der klinischen Prüfung“ / Schaffung von Datenbanken

- Neues Zuordnungsprinzip zur Festlegung der national zuständigen EKs erforderlich:
- Ansatz: **Rollierendes System zur Festlegung** der am Verfahren auf nationaler Ebene **zu beteiligen Ethik-Kommission**
 - Verantwortung als „**Leit-Ethik-Kommission**“
 - z. B. über fachliche Kompetenz, Kapazität oder Standortschlüssel?
- Wichtig: Automatische Festlegung der zuständigen EK unabdingbar
- **Schaffung von (zeitgemäßen) Datenbanken mit Angaben zu Prüfern und Prüfstellen**

Änderungen in der nationalen (Begleit)-Gesetzgebung (1)

- **Nationales Durchführungsgesetz wird benötigt: AMG / GCP-V**
 - Referentenentwurf für das AMG-Änderungsgesetz soll im ersten Halbjahr 2015 kommen
- **Gebührenordnung /-schlüssel (-verteilung) definieren (eine Gebühr pro MS):**
 - Welche Anteile bekommen die Bundesoberbehörden und welche Anteile erhalten die Ethik-Kommissionen?
 - Gebührenordnung angemessen und nachvollziehbar gestalten!

Änderungen in der nationalen (Begleit)- Gesetzgebung (2)

- **Definition von Betriebs- und Geschäftsgeheimnissen anhand der Vorgaben deutscher Rechtsprechung?!**
 - Gesetzgeber: praktische Konkordanz schaffen, um Vorgaben des EU-Rechts und nationaler Gesetzgebung und Rechtsprechung zu adaptieren
 - Auch: Schutz von Behördenmitarbeitern
- Denninger – Gutachten im Auftrag des BPI



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

16 March 2015
EMA/129363/2015 Final
Compliance and Inspections

Revision of section 6 of the "Functional specifications for the EU portal and EU database to be audited - EMA/42176/2014" setting out features to support making information public

Prof. em. Dr. Dr. iur. h. c. Erhard Denninger*

Zur Veröffentlichungspolitik der Europäischen Arzneimittel-Agentur

Rechtsgutachten zur Rechtmäßigkeit der European Medicines Agency policy on publication of clinical data for medicinal products for human use

5. Diese Geheimnisse genießen *grundrechtlichen Schutz*: national-verfassungsrechtlich nach Art. 12 Abs. 1 GG (Freiheit der Berufsausübung) und unionsrechtlich nach Art. 15 (Berufsfreiheit) und Art. 16 EuGRCh (Unternehmerische Freiheit, Recht auf fairen Wettbewerb).

6. Eingriffe in diese Geheimnisse durch Gewährung eines Rechtes auf Dokumentenzugang an „Dritte“ oder an die Öffentlichkeit stehen unter einem doppelten *Gesetzesvorbehalt*: unter dem allgemeinen Vorbehalt für Grundrechtseinschränkungen nach Art. 52 EuGRCh und unter dem speziellen Vorbehalt für Regelungen und Einschränkungen des Rechtes auf Dokumentenzugang gemäß Art. 15 Abs. 3, 2. UAbs. AEUV.

Änderungen in der nationalen (Begleit)- Gesetzgebung (3)

- **Englisch bzw. Deutsch als Sprache festlegen:**
 - Vorschlag: Bescheid zur (Nicht-)Genehmigung in Deutsch, die Begründung in Englisch
- **Notwendigkeit für weitere Guidelines (z.B. von Clinical Trials Coordination and Advisory Group – CTAG, Clinical Trial Facilitation Group CTFG) auf Minimum festlegen**
 - somit auch weiteren Bürokratieausbau vermeiden
- **Studien mit ionisierenden Strahlen**
 - Herausnahme aus Verantwortungsbereich des Bundesamts für Strahlenschutz - BfS und Übertragung auf BOBs
 - insbesondere Studien mit Begleitdiagnostik
 - gleichzeitig gesetzlich fixierte Fristenregelung gemäß Vorgaben der EU-CTR
 - ggf. Schaffung jeweils mind. einer Stelle für Radiologen bei BfArM und PEI

Änderungen in der nationalen (Begleit)- Gesetzgebung (4)

- EU-Regelung definiert nur eine Meldung über EU-Portal an MS
 - Klärung, ob Meldung an Länderbehörden rechtlich noch gefordert werden kann
- MSs sollen Inspektoren benennen und diese schulen (Art. 78)
 - Verantwortung liegt bei MSs
- EU-Kommission hat auch das Recht in den MSs Kontrollen durchzuführen, ob alles rechtskonform durchgeführt wird
 - besser mit 1 bzw. 2 Ansprechpartnern (BOBs)
- zur Vereinfachung und Vereinheitlichung:
 - Übertragung auf BOBs, wie bereits bei PV?
- Zugriff der Länder auf EU-Datenbank / Portal?

Vorschlag: Streichung des § 42b AMG

- **EU-VO fordert Studienabschlussberichte - Artikel 37**
 - Ende der klinischen Prüfung
 - vorübergehende Unterbrechung und vorzeitiger Abbruch der klinischen Prüfung
- **Einreichung von Ergebnissen**
 - innerhalb von 30 Tagen nach Zulassung bzw. Nichtzulassung (Zulassung versagt, Antrag zurückgezogen)
- **Transparenzanforderungen sind somit erfüllt**
 - Vermeidung unnötiger Doppelarbeiten bei Industrie und Behörde!



Engagiert – Erfahren – Erfolgreich

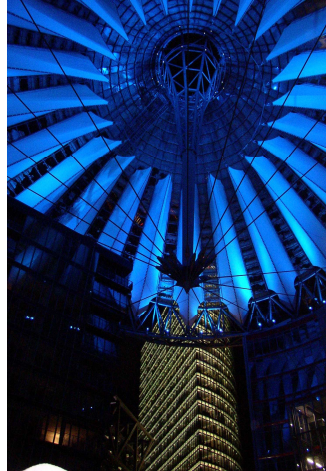
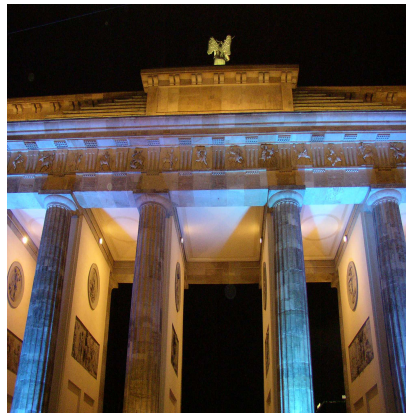
Prüfung der Praktikabilität des neues Genehmigungsverfahrens für das „nationale Votum“

Durchführung eines Pilotprojektes zur
Funktionsprobe der geplanten nationalen
Umsetzung vor Gültigkeit der VO möglich?
Frankreich plant dies!

Adäquate nationale Lösungen essentiell

- Nationale Umsetzung muss trotz des
Verordnungscharakters viele Aspekte lösen
- Chance zur Schaffung eines effizienten,
wissenschaftlich-fundierten Systems im EU-
Verfahren
- Nationaler „Probelauf“ sollte stattfinden!
- Attraktivität des Standortes könnte damit erhalten
bzw. gestärkt werden

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit
b.sickmueller@advisor.bpi.de



BPI Bundesverband der
Pharmazeutischen Industrie e.V.

B.Sickmüller_17th DGRA Annual
Congress_2015_Klin. Prüfung

23