

EU-Verordnung 536/2014 - Sicht der pharmazeutischen Industrie

**Dr. Harald Tietz,
Director Medical Affairs,
Lilly Deutschland GmbH
Bonn, 16. Juni 2016**

Anwendung der EU-CTR ...es dauert!

Funktionalität des neuen EU-Portals zur Antragseinreichung entscheidet über die Anwendung der EU-CTR...

- Vorgaben der EU-CTR:
Funktionalität bis **28.11.2015** bestätigen
=> Anwendung ab dem 28. Mai 2016
- Oktober 2015:
Ankündigung der Anwendung „**bis Ende 2017**“
- Dezember 2015:
Ankündigung der EMA „**ab Oktober 2018**“

17 December 2015 EMA/760345/2015 Endorsed: „Delivery time frame for the EU portal and EU database“

Anwendung der EU-CTR ...es dauert!

Funktionalität des neuen EU-Portals zur Antragseinreichung entscheidet über die Anwendung der EU-CTR...

- Vorgaben der EU-CTR
Funktionalität bis 28
=> Anwendung ab 0
- Oktober 2015:
Ankündigung der An
- Dezember 2015:
Ankündigung der EM

17 December 2015 EMA/760345/2015



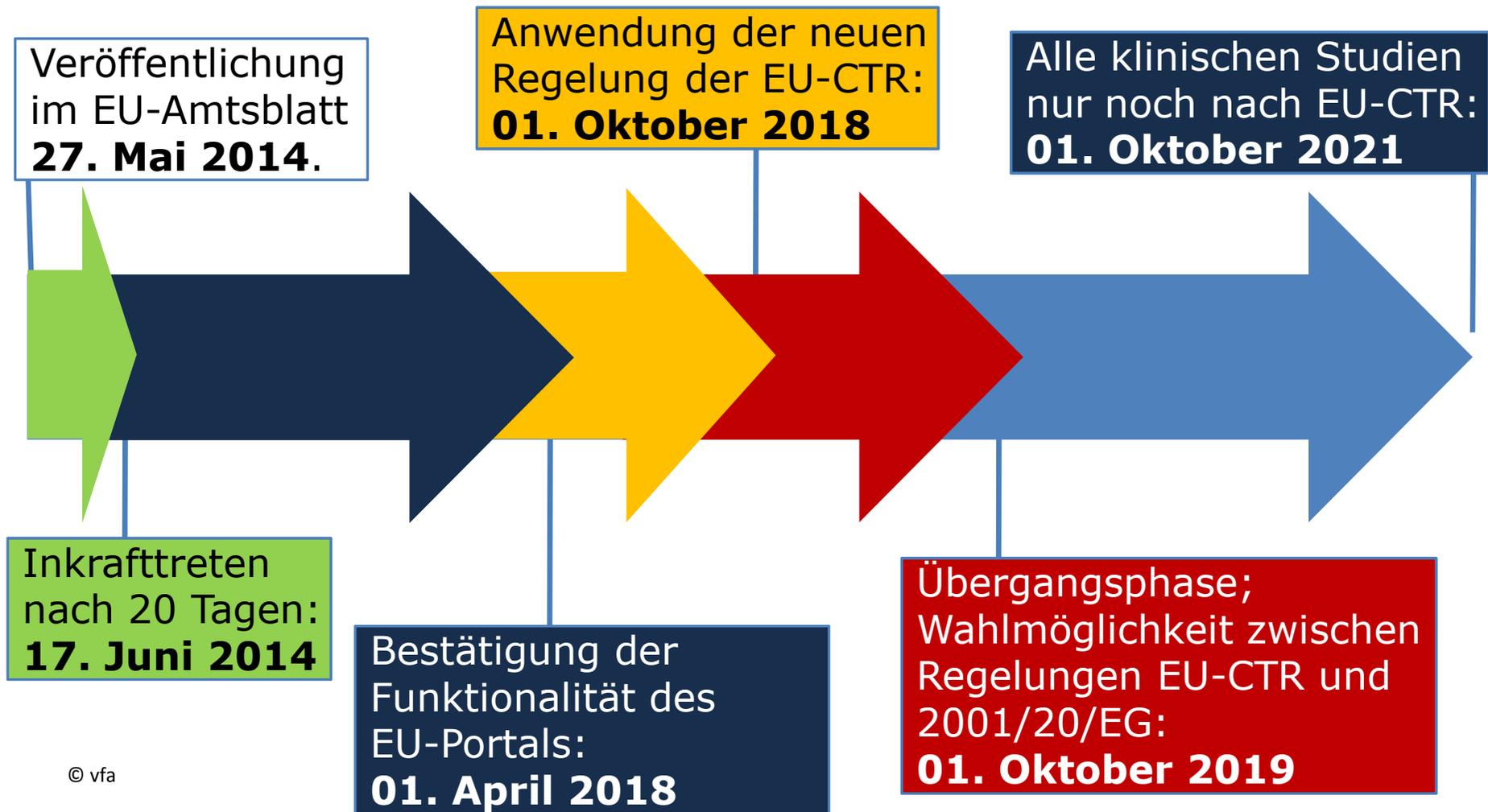
EU portal and EU database delivery time frame

17 December 2015

	Activity	Date
1.	Auditable Version released for audit, including implementation of auditable and non-auditable must requirements	July 2017
2.	Independent Audit commences	August 2017
3.	Development of remaining requirements commences	August 2017
4.	Independent Audit completed	November 2017
5.	Audit endorsed by EMA Management Board	December 2017
6.	European Commission notice published in <i>Official Journal of the European Union</i>	March 2018
7.	Production Version completed, including implementation of remaining should requirements	July 2018
8.	Production Version go-live	September 2018
9.	Regulation (EU) No 536/2014 becomes applicable	October 2018
10.	Further upgrade and enhancement of the system completed	Q3 2019
11.	Directive on Clinical Trials 2001/20/EC no longer applicable	October 2021

Verfügbarkeit des EU-Portal entscheidet !

Beispiel, mit fiktiven Datumsangaben



© vfa

Umsetzung in Deutschland

Bearbeitungsstand: 25.11.2015 16:57 Uhr

Referentenentwurf

des Bundesministeriums für Gesundheit

Entwurf eines Vierten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher
und anderer Vorschriften

09.03.2016

A. Problem und Ziel

Mit einem Vierten Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften sollen insbesondere die Anpassungen im Arzneimittelgesetz (AMG) und die Aufhebung der Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung) vorgenommen werden, die durch die Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (EU-Verordnung) erforderlich geworden sind.

Umsetzung in Deutschland

Bearbeitungsstand: 25.11.2015 16:57 Uhr

Referentenentwurf

des Bundesministeriums für Gesundheit

Gesetzesentwurf

09.03.2016

der Bundesregierung

Entwurf eines Vierten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften

A. Problem und Ziel

Mit einem Vierten Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften sollen insbesondere die Anpassungen im Arzneimittelgesetz (AMG) und die Aufhebung der GCP-Verordnung vorgenommen werden, die durch die Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, S.1) erforderlich geworden sind.

Umsetzung in Deutschland

Bearbeitungsstand: 25.11.2015 16:57 Uhr

Referentenentwurf

des Bundesministeriums für Gesundheit

Gesetzentwurf

09.03.2016

der Bundesregierung

Entwurf einer
und anderer

Deutscher Bundestag
18. Wahlperiode

Drucksache 18/8333
(zu Drucksache 18/8034)
04.05.2016

A. Problem

Mit einem Verordnungs-Entwurf sollen insbesondere die GCP-Verordnungen des Europäischen Parlaments mit Humanarzneimitteln vom 27.5.2014

Unterrichtung
durch die Bundesregierung

Entwurf eines Vierten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften

- Drucksache 18/8034 -

Stellungnahme des Bundesrates und Gegenäußerung der Bundesregierung

Vorabfassung

4. AMG-ÄndGesetz – Zeitplan des BMG

Referentenentwurf vorgelegt	27.11.2015	✓
→ Einreichung Stellungnahmen	11.01.2016	✓
→ Anhörung beim BMG	18.01.2016	✓
Vorlage Kabinetts-/Regierungsentwurf	09. März 2016	✓
Bundesrat 1. Lesung	22. April 2016	✓
Bundestag 1. Lesung	14. April 2016	✓
→ Anhörung zum 4. AMG-ÄnderG	09. Mai 2016	✓
Bundestag 2./3 Lesung	09./10. Juni 2016	✓
Bundesrat 2. Lesung	8. Juli 2016	
Inkrafttreten	01. August 2016	

Entwurf setzt Ansatz der EU-CTR um

Bewertung Teil I – „Generelle Aspekte“

wird Staatenübergreifend beurteilt,
unter Koordination durch den rMS

- **Therapeutischer Nutzen & Nutzen für öffentliche Gesundheit**
- **Eigenschaften der Prüfpräparate**
- **Risiken & Nachteile für die Probanden**
- **Herstellung/Import der IMPs/AMPs**
- **Kennzeichnung**
- **Prüferinformationen**

**Bundesoberbehörden und EK
(EK nur minimal-interventionelle kP,
Nutzen-Risiko-Bewertung und
Prüferinformation)**

Bewertung Teil II – „Nationale Aspekte“

werden jeweils lokal in den beteiligten
MS geprüft

- **Anforderungen an Aufklärung und Einwilligung**
- **Entlohnung/Entschädigung der Prüfer und Probanden**
- **Probandenrekrutierung**
- **Datenschutzaspekte**
- **Eignung der Prüfer**
- **Eignung der Prüfzentren**
- **Schadenersatzregelungen**
- **Biologische Proben**

Ethik-Kommissionen

Ethik-Kommissionen

- Registrierung der EKs bis 30.09.2017 vorgesehen; Erstellung Geschäftsverteilungsplans bis 01.01.2018.
- Ersatzweise: Rechtsverordnung zur Aufstellung einer „Bundes-Ethikkommission“.
- Regierungsentwurf:
„Die Stellungnahme der EK ist von den zuständigen BOB bei der Erfüllung ihrer Aufgaben nach § 40 Abs. 4 Satz 1 maßgeblich zu berücksichtigen.“
„Weicht die zuständige BOB von dem Votum der EK ab, so hat sie dies gegenüber der EK schriftlich zu begründen.“
- Bundesrat fordert: „Soweit die zuständige EK eine ablehnende Stellungnahme abgegeben hat, darf kein zustimmender Bewertungsbericht ergehen.“

Ethik-Kommissionen

- Registrierung der EKs bis 30.09.2017 vorgesehen;
Erstellung Geschäftsverteilungsplans bis 01.01.2018.
- Ersatzweise: Rechtsverordnung zur Aufstellung einer „Bundes-Ethikkommission“.
- Regierungsentwurf:
„Die Stellungnahme der EK ist von dem zuständigen BOB bei der Erfüllung ihrer Aufgaben nach § 40 Abs. 4 Satz 1 maßgeblich zu berücksichtigen.“
(Abgelehnt vom Bundesrat)
„Weicht die zuständige BOB von dem Votum der EK ab, so hat sie dies gegenüber der EK schriftlich zu begründen.“
- Bundesrat fordert: „Soweit die zuständige EK eine ablehnende Stellungnahme abgegeben hat, darf kein zustimmender Geschäftsbericht ergehen.“
(Abgelehnt von Bundesregierung)

Gruppennützige Forschung

- Die gruppennützige Forschung - also die Forschung, die ausschließlich einen Nutzen für die Patientengruppe des Probanden hat - mit nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen bleibt grundsätzlich verboten.
- Ausnahme: Wenn eine Patientenverfügung des Betreffenden dies ausdrücklich gestattet und der gesetzliche Betreuer aufgrund der Patientenverfügung und nach umfassender Aufklärung ausdrücklich einwilligt.
- Bei Menschen, die nach Erreichen der Volljährigkeit nicht einwilligungsfähig sind, ist eine gruppennützige klinische Prüfung weiterhin verboten.

Aufklärung

- **Arztvorbehalt bei Aufklärung** (§ 40b Abs. 2 AMG): Referentenentwurf war unklar, da explizit ausschließlich auf „Prüfer“ abgestellt wurde. Regierungsentwurf stellt klar, dass die Aufklärung auch durch ein Mitglied des Prüfungsteams, das Arzt ist, vorgenommen werden kann (entspricht dem Ansatz des Art. 29 EU-CTR).



§42 b

- **Teilweise Streichung des § 42b AMG:**
§ 42b Abs. 2 AMG gestrichen, da die EU-CTR in Kombination mit der EMA-Policy 0070 eine umfassende Transparenz der Ergebnisse klinischer Prüfungen sicherstellt.



Streichungen

Einige unnötige nationale Regelungen werden gestrichen,

- z. B. Vorgabe Prüfer über SUSAR per Einzelfallmeldung unterrichten zu müssen, fällt weg!



Definitionen

- Definitionen teilweise unklar, einige fehlen ganz (z. B. „klinische Studie“ oder „minimalinterventionelle klinische Prüfung“).
- Weiterhin kein klares Konzept für die Abgrenzung zwischen Hauptprüfer, Prüfer und Prüfungsteam. (Ist aber schon ein Problem der EU-CTR...). Hier hätte eine klare Definition aber zumindest für Deutschland helfen können.

Klärungsbedarf !!!

Übergangsbestimmungen

- § 148 AMG-Ref-E; Artikel 1 Nr. 17 AMG Ref-E:
Die Übergangsbestimmungen der EU-CTR zur klinischen Prüfung und auch die derzeit vorgeschlagene Formulierung des § 148 AMG Ref-E Novelle lassen offen, welche Regelungen für klinische Prüfungen gelten, die auch nach Ablauf der Dreijahresfrist der Verordnung noch andauern.

Klärungsbedarf !!!

Strahlenschutz Ausgangslage

- BMG wollte Lösungsansatz für BfS-Probleme im Referententwurf adressieren:
 - Einbindung des BfS ins Verfahren bei Ethik-Kommissionen und Bundesoberbehörden.
 - Bindung des BfS an die gesetzlichen Fristen (nur für Begleitdiagnostik, derzeitiges vereinfachtes Verfahren).
- **ABER:** BMUB „wehrt“ sich auf politischer Ebene gegen jeden Regelungsansatz des BMG – BMUB besteht auf eigenem Strahlenschutzrecht inkl. Regelung zu klinischen Prüfungen.

Strahlenschutz Ausgangslage

- Das Gesetzgebungsverfahren dazu soll vom BMUB noch 2016 gestartet und in dieser Legislaturperiode abgeschlossen werden.
- Ansatz des BMUB sieht für klinische Prüfungen mit Begleitdiagnostik statt des Genehmigungsverfahrens ein Anzeigeverfahren mit verbindlichen Fristen vor – aber keine Aussagen zur Parallelität der Verfahren.
- Für „Vollverfahren“ (z. B. Radiopharmazeutika, Begleitdiagnostik bei Kindern) soll weiterhin eine Genehmigung notwendig sein – aber mit Frist und Genehmigungsfiktion möglich.

Dauerproblem Strahlenschutz

- 28. April 2016: Antrag von CDU/CSU und SPD „*Transfer von Forschungsergebnissen und Innovationen in die Gesundheitsversorgung beschleunigen*“ mit den Stimmen der Regierungsfractionen verabschiedet.
- Forderung, „*bei der Zulassung der Anwendung ionisierender Strahlung am Menschen in der medizinischen Forschung durch das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) für Fälle der sog. Begleitdiagnostik statt des Genehmigungsverfahrens ein Anzeigeverfahren mit verbindlichen Fristen einzuführen*“.

Mögliche Folgen



Verbändeorderungen

- **Einheitliche** strahlenschutzrechtliche Genehmigung klinischer Prüfungen mit Begleitdiagnostik, die unter AMG und Röntgen-/Strahlenschutzverordnung fallen.
- **Parallelität der Verfahren und Fristen:**
Zeitlich muss sich das Anzeigeverfahren beim BfS dabei an den Regelungen der Verordnung (EU) 536/2014 orientieren, damit dieses bis zum Vorliegen des nationalen Votums abgeschlossen ist.
- Verbände und Fachgesellschaften wollen dieses Thema gemeinsam und auf breit abgestimmter Basis angehen, um bestehende Probleme des Studienstandortes Deutschland endlich grundlegend zu lösen.

Zusammenfassung

- Alles steht und fällt mit der Verfügbarkeit eines funktionstüchtigen EU-Portals.
- Regelungen zum Status des EK-Votums erforderlich.
- Strahlenschutzrechtliche Vorschriften mit verbindlichen Fristen versehen.

Fragen ?

