

*Berlin, 17.6.2014: Pressekonferenz:
„Die neue EU-Verordnung zu klinischen Studien – eine Chance für
den Forschungsstandort Deutschland“*

Forderungen der DGHO unter Berücksichtigung der Rolle von Ethik-Kommissionen und des Bundesamts für Strahlenschutz (BfS) bei Klinischen Studien

Prof. Dr. Mathias Freund, Geschäftsführender Vorsitzender der DGHO

Verordnung (EU) Nr . 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln

Fortschritte:

- **Einheitliches Genehmigungsverfahren für Europa**
- **mit straffem Ablauf und engen Fristsetzungen**
- **Elektronisches Antragsverfahren**
- **Rolle der Ethik-Kommissionen in die Verordnung aufgenommen**
- **Opt-out möglich**

Vereinheitlichung des Verfahrens

zweiteiliger Bewertungsbericht

I **Berichterstattender
Mitgliedsstaat**

II **Staaten der
Studienteilnehmer**

Entscheidung über die klinische Prüfung

Art 8 Abs. 1: Jeder betroffene Mitgliedstaat teilt dem Sponsor über das EU-Portal mit, ob er die klinische Prüfung genehmigt, unter Auflagen genehmigt oder eine Genehmigung versagt. Die Mitteilung erfolgt in Form einer einzigen Entscheidung innerhalb von fünf Tagen ab dem Berichtstag oder ab dem letzten Tag der Bewertung gemäß Artikel 7, wobei der spätere Zeitpunkt maßgebend ist.

Bewertungsbericht Teil I

- **Handelt es sich um eine minimalinterventionelle Studie?**
- **Therapeutischer Nutzen**
(Prüfpräparate, Relevanz, aktueller Stand der med. Wissenschaft, Methodik, Statistik...)
- **Risiken und Nachteile für die Teilnehmer**
(Prüfpräparate, Art der Intervention, Vorkehrungen zur Risikominimierung, Überwachung...)

Bewertungsbericht Teil II

- **Einhaltung der Voraussetzungen für die Einwilligung – angemessene Aufklärung**
- **Vergütungen Prüfer / Proband**
- **Voraussetzung für die Rekrutierung**
- **Datenschutz nach Richtlinie 95/46/EG**
- **Eignung von Prüfstätten und Prüfpersonal**
- **Versicherung**
- **Umgang mit biologischen Proben**

Forderung der DGHO

Professionalisierung und Straffung der Abläufe in Deutschland bei Bewertung und Genehmigung

- **Direktes Zusammenwirken der Bundesoberbehörden (BOB) und**
 - **der zuständigen Ethikkommission (EK)**
- bei Bewertung Teil I und Teil II und der Genehmigung**
- **Keine weitere Koordinationsstelle z.B. beim BMG**

Forderung der DGHO

Priorisierung der Zuständigkeiten:

- **BOB für Teil I und Teil II der Bewertung und die Genehmigung**
- **EK für Teil I der Bewertung (Nutzen und Risiko, Methodik) und im Teil II für die Einhaltung der Voraussetzungen für die Einwilligung und die Genehmigung**

Prüfung der Eignung von Prüfstätte und Prüfpersonal durch die Ethik-Kommissionen - föderale Vielfalt...

An
Frau Dr. Dagmar Krüger,
Ministerialrätin
Leiterin Referat 114

BMG
53123 Bonn



Arbeitskreis Arzneimittelgesetz

Sammlung von Maximalforderungen Deutscher Ethikkommissionen, Erhebung April/Mai 2014

	Forderung	Ethikkommission/Bundesland/Universität
1	EK fordert namentliche Nennung der Prüfgruppenmitglieder, ob wohl gesetzlich nur Prüfer und Stellvertreter angegeben werden müssen	EK der LÄK in Mainz / RLP
2	EK fordert bei einer gastroenterologischen Studie den Nachweis, dass aus dem Lebenslauf Erfahrungen in der zu prüfenden Indikation (Therapie der Clostridium difficile Infektion) hervorgehen muss, es musste ein überarbeiteter CV zugesandt werden	EK der LÄK in Mainz / RLP
3	Verwendung einer zentrums eigenen Prüfstellenbeschreibung	EK der Ärztekammer Nordrhein
4	Einverständnis Klinikdirektor erforderlich	EK der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen, EK der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg
5	Einreichung von 2 Papierexemplaren	EK der Sächsischen Landesärztekammer
6	Keine Kostenerstattung bei rein wissenschaftlicher IIT (600-700 € für Erstbewertung der Prüfstelle)	EK des Landes Bremen, des Landes Berlin und der Ärztekammer Hamburg
7	Anforderung einer Aufgabendelegationsliste	EK der Ärztekammer Hamburg, der Mainz / RLP, der LÄK Baden-Württemberg
8	Angaben zu Überwachung und Anleitung der Mitglieder der Prüfgruppe, Nachweis einer Versicherung; Modul1 als XML-Datei (März 2013)	EK der Ärztekammer Nordrhein
9	Kenntnisnachweis zu neuen gesetzlichen Aufgaben als Prüfer und Stellvertreter; bzgl. der jeweiligen Studienaufgabe muss dargelegt werden, welche Qualifikationsanforderungen gestellt werden; Voraussetzung dafür sind notwendige medizinische und regulatorische Kenntnisse; regulatorische Kenntnisse müssen an Hand eines Grundlagenkurses für Prüfer/Stellvertreter nachgewiesen werden (Januar 2013)	Geschäftsstelle der EK der Medizinischen Fakultät der Universität Köln
10	Prüfgruppen-Zusammensetzung und berufliche Qualifikation: Fragebogen zum ausfüllen und zurücksenden; GCP-Refresher-Kurs für alle ärztlichen Mitglieder der Prüfgruppe mindestens alle 3-4 Jahre erforderlich (Januar 2013)	EK der LÄK in Mainz / RLP

11	Anforderungen an die Prüfgruppe; Kommunikation und Datenübermittlung nur noch elektronisch/ per Mail (Januar 2013)	EK der Medizinischen Fakultät Heidelberg
12	Kenntnisse der neuen gesetzlichen Aufgaben als Prüfer und Stellvertreter; Angaben zur Erfahrung als Leitung einer Prüfstelle; Angaben zur Qualifikation der Mitglieder der Prüfgruppe sowie Erfahrungen mit der Durchführung klinischer Prüfungen (Januar 2013)	EK der LÄK Hessen
13	Mindestkriterien für die konkrete klinische Prüfung in Bezug auf die ärztliche Qualifikation müssen vom Prüfer als Auswahlkriterien festgelegt und genannt werden (Januar 2013)	EK der LÄK Brandenburg
14	es werden konkrete Ausführungen zu 1) Qualifikation Mitglieder Prüfgruppe und ihrer Erfahrung bei der Durchführung klin. Prüfungen 2) Angaben zur Leitung und Überwachung der Mitglieder der Prüfgruppe benötigt (02/2013; verbale Darstellung in eMail wurde anerkannt)	EK des Landes Berlin (LaGeSo Berlin)
15	Es wurde ein (Haupt)prüferwechsel für 4 Studien bei der EK des Landes Berlin angezeigt. Bei zwei Studien wurde eine Prüfstelleneignung nachgefordert, bei zwei anderen nicht. Die beiden Studien mit Nachforderungen wurden von einem Sachbearbeiter betreut, die beiden ohne Nachforderungen von einem anderen. Also alles recht willkürlich.	EK des Landes Berlin
16	Die EK der Bayrischen LÄK forderte eine detaillierte Prüfgruppenzusammensetzung nach (Anzahl der Mitglieder der Prüfgruppe, Anteil der Fachärzte, Anteil der Ärzte in Weiterbildung, Anteil der Study Nurses, Anteil medizinisches Assistenzpersonal). Wir haben im Antwortschreiben nochmals auf die Prüfstelleneignung verwiesen, danach ging es dann durch.	EK der LÄK Bayern
17	Nachweis über 8h Kurs zum Medizinproduktegesetz für Onkologen (z.B. im Rahmen einer SIRT Studie, obwohl Radiologe und Nuklearmediziner natürlich über solche verfügen)	EK LaGeSo Berlin
18	Finanziell sehr schwierig fanden wir für zwei adjuvante Studien beim Pankreaskarzinom (mit sehr ähnlichen Prüfplänen, in der Regel nahmen die Zentren jeweils an beiden Studien teil), dass beim Ummelden des Hauptprüfers Kosten von jeweils 600 Euro anfielen, obwohl der jeweilige Kollege bereits als Prüferarzt angemeldet war (also insgesamt 1200 Euro für einen Namenswechsel anfielen, für IIT Studien viel Geld...)	EK LaGeSo Berlin

Prüfung der Eignung von Prüfstätte und Prüfpersonal durch die Ethik-Kommissionen - föderale Vielfalt...



11	Anforderungen an die Prüfgruppe: Kommunikation und Datenübermittlung nur noch elektronisch per Mail (Januar 2013)	EK der Medizinischen Fakultät Heidelberg
12	Kennnisse der neuen gesetzlichen Aufgaben als Prüfer und Stellvertreter; Angaben zur Erfahrung als Leitung einer Prüfstelle; Angaben zur Qualifikation der Mitglieder der Prüfgruppe sowie Erfahrungen mit der Durchführung	EK der LÄK Hessen

16	Die EK der Bayrischen LÄK forderte eine detaillierte Prüfgruppenzusammensetzung nach (Anzahl der Mitglieder der Prüfgruppe, Anteil der Fachärzte, Anteil der Ärzte in Weiterbildung, Anteil der Study Nurses, Anteil medizinisches Assistenzpersonal). Wir haben im Antwortschreiben nochmals auf die Prüfstelleneignung verwiesen, danach ging es dann durch.	EK der LÄK Bayern
17	Nachweis über 8h Kurs zum Medizinproduktegesetz für Onkologen (z.B. im Rahmen einer SIRT Studie, obwohl Radiologe und Nuklearmediziner natürlich über solche verfügen)	EK LaGeSo Berlin

Qualifikation: Prüfungen zum ausfüllen und zurücksenden; GCP-Refresher Kurs für alle ärztlichen Mitglieder der Prüfgruppe mindestens alle 3-4 Jahre erforderlich (Januar 2013)

Teilprüfung können von jedem noch Euro anfallen, obwohl der jeweilige Kollege bereits als Prüfer angemeldet war (also insgesamt 1200 Euro für einen Namenswechsel anfallen, für 8T Studien viel Geld...)

Forderung der DGHO

Prüfung der Eignung der Prüfstätten und der Qualifikation der Prüfer durch die BOB in Zusammenarbeit mit den Landesbehörden:

- Schaffung einer Möglichkeit zur Akkreditierung von Prüfstätten und ihres Personals bei den Landesbehörden
- Rahmensetzung für Kriterien durch die BOB
- Wahlweise auch Benennung von Prüfstätten mit Personal im Rahmen von einzelnen Studien

Verordnung (EU) Nr . 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln

Fortschritte:

- Einheitliches Genehmigungsverfahren für Europa
- mit straffem Ablauf und engen Fristsetzungen
- Elektronisches Antragsverfahren
- Rolle der Ethik-Kommissionen in die Verordnung aufgenommen
- Opt-out möglich
- **Einführung „Minimalinterventioneller Klinische Prüfungen“**

Minimalinterventionelle klinische Prüfung

Art. 2 Abs. 3. „minimalinterventionelle klinische Prüfung“ eine klinische Prüfung, die alle folgende Bedingungen erfüllt:

- a) Die Prüfpräparate — außer Placebos — sind zugelassen;
- b) dem Prüfplan der klinischen Prüfung zufolge
 - i) werden die Prüfpräparate gemäß den Bedingungen der Zulassung verwendet oder
 - ii) stellt die Verwendung der Prüfpräparate in einem der betroffenen Mitgliedstaaten eine evidenzbasierte Verwendung dar, die durch veröffentlichte wissenschaftliche Erkenntnisse über Sicherheit und Wirksamkeit dieser Prüfpräparate untermauert ist, und
- c) die zusätzlichen diagnostischen oder Überwachungsverfahren stellen im Vergleich zur normalen klinischen Praxis in dem betroffenen Mitgliedstaat nur ein minimales zusätzliches Risiko bzw. eine minimale zusätzliche Belastung für die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer dar

Forderung der DGHO

Gestaltung der

- **Ausführungsbestimmungen auf Ebene der EU und**
- **eventueller Rechtsvorschriften auf nationaler Ebene sowie**
- **der Entscheidungspraxis**

so, dass der Rahmen der Verordnung zu den minimalinterventionellen klinischen Prüfungen voll ausgeschöpft wird.

Forderung der DGHO

Monitoring kann bei minimalinterventionellen klinischen Prüfungen vereinfacht werden / entfallen?

=> Ausschöpfen der Möglichkeiten in Ausführungsbestimmungen und Entscheidungspraxis

- Art 48: Um zu überwachen, dass die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Prüfungsteilnehmer geschützt sowie die gemeldeten Daten verlässlich und belastbar sind und die Durchführung der klinischen Prüfung gemäß den Anforderungen der Verordnung erfolgt, überwacht der Sponsor die Durchführung der klinischen Prüfung in angemessener Weise. Der Sponsor legt Ausmaß und Art der Überwachung auf der Grundlage einer Bewertung fest, die sämtliche Merkmale der klinischen Prüfung und insbesondere folgende Merkmale berücksichtigt:
 - a) ob es sich bei der klinischen Prüfung um eine minimalinterventionelle klinische Prüfung handelt.
 - b) Ziele der klinischen Prüfung und angewandte Methodik und
 - c) Grad der Abweichung der Intervention von der normalen klinischen Praxis.

Forderung der DGHO

Minimalinterventionelle klinischen Prüfungen bewegen sich im Rahmen etablierter Verfahren für Diagnose und Therapie.

Kosten der Diagnose und Therapie sollten von den Kostenträgern in Klinik und Ambulanz Therapie voll übernommen werden

- In diesem Sinne Anpassung des SGB V § 35c für ambulante Studien und
- Klarstellung im stationären Bereich (SGB V § 137c, Krankenhausentgeltgesetz § 8 Abs. 1 Satz 2, Bundespflegesatzverordnung § 10)
- Dokumentationsaufwand und wissenschaftliche Begleituntersuchungen sind zusätzlicher Studienaufwand und sind gesondert zu finanzieren

Verordnung (EU) Nr . 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln

Enttäuschungen und Probleme:

- Kein vereinfachtes Antragsverfahren für minimalinterventionelle klinische Prüfungen
- Kein staatliches Entschädigungsverfahren für minimalinterventionelle Klinische Prüfungen
- Erleichterungen für minimalinterventionelle klinische Prüfungen bei SAE- und SUSAR-Meldungen nicht vorgesehen (Art. 41, 42)

Forderung der DGHO

- **Schaffung einer Stiftung Klinische Studien**
- **in einem ersten Schritt zuständig für einen Entschädigungsmechanismus für Probanden in minimalinterventionellen klinischen Prüfungen.**
- **Finanzierung durch Kostenträger und Bundes-Forschungsministerium**
- **Schaffung der entsprechenden rechtlichen Voraussetzungen im SGB V**
- **Als Ziel Schaffung einer nachhaltigen öffentlichen Förderung für Klinische Studien**

Verordnung (EU) Nr . 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln

Enttäuschungen und Probleme:

- Kein vereinfachtes Antragsverfahren für minimalinterventionelle klinische Prüfungen
- Kein staatliches Entschädigungsverfahren für minimalinterventionelle Klinische Prüfungen
- Erleichterungen für minimalinterventionelle klinische Prüfungen bei SAE- und SUSAR-Meldungen nicht vorgesehen (Art. 41, 42)
- **In Deutschland zweites Genehmigungsverfahren für diagnostische und therapeutische Verfahren mit ionisierender Strahlung (CT, Röntgen, Nuklearmedizin, Strahlentherapie)**

Quälende Verfahren beim Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) zur Genehmigung von Diagnostik

Erfahrungen bei Studien mit zwei PI3K- δ - Inhibitoren

Protocol IPI-145-07
IPI-145

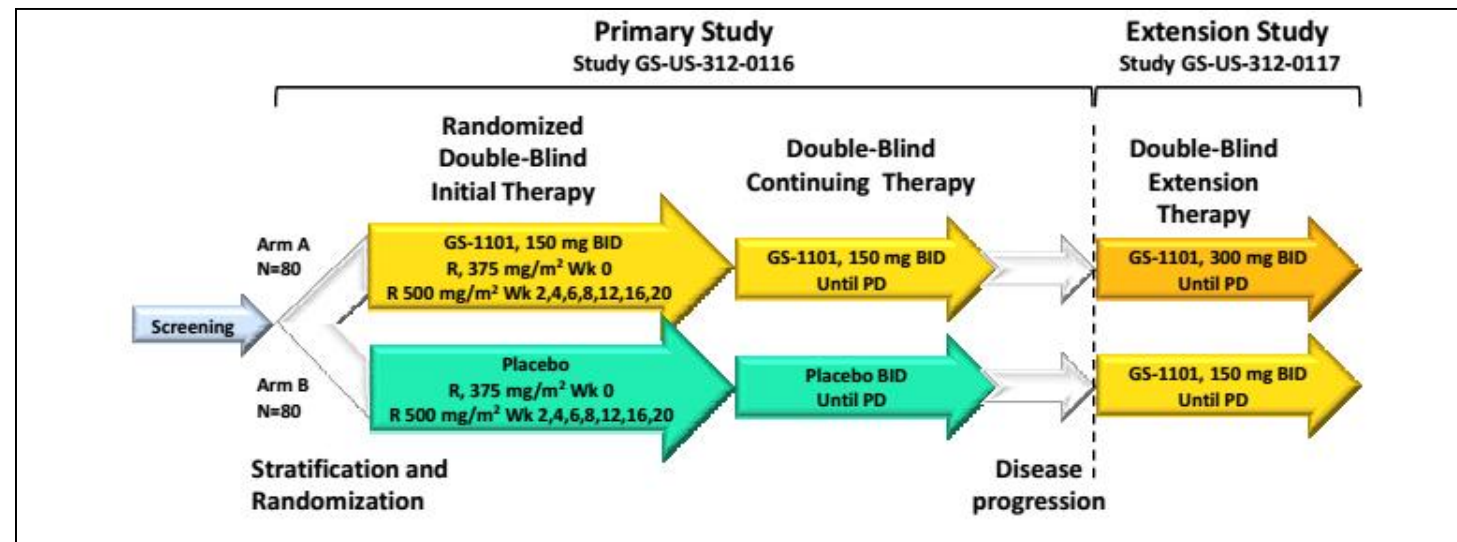
Infinity Pharmaceuticals, Inc.

STUDY PROTOCOL
IPI-145-07

Protocol Title: A Phase 3 Study of IPI-145 versus Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma

Protocol Number: IPI-145-07

Phase: Phase 3



Quälende Verfahren beim Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) zur Genehmigung von Diagnostik



Justus-Liebig-Universität
Gießen

UNIVERSITÄTSKLINIKUM
GIESSEN UND MARBURG GMBH



Philipps-Universität
Marburg

Universitätsklinikum Gießen

Medizin. Klinik und Poliklinik IV/IV

Prof. Dr. med. Mathias Rummel

Leiter Schwerpunkt Hämatologie

Klinikstraße 36, 35392 Gießen

email: mathias.rummel@innere.med.uni-giessen.de

Bundesministerin Frau Barbara Hendricks
Bundesministerium für Umwelt,
Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit
11055 Berlin

	☎	☎
Sekretariat	0641 / 985- 42651	- 42659
Ambulanz		- 57050 - 57059
Tagesklinik		- 57080 - 57089
Privatsprechstunde		- 42651 - 42659
Station 4.2		- 51420 - 51429
Studiensekretariat		- 42600 - 42609

Gießen, 1. April 2014

- Klinische Studien GSUS-313-0124 und 0125 für Patienten mit rezidierten Non Hodgkin Lymphomen
- Ausstehende Genehmigungen durch das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS)

Sehr geehrte Frau Ministerin,

ich wende mich an Sie, weil wir Genehmigung des Bundesamts für Strahlenschutz für zwei klinische Studien, deren Leiter der klinischen Prüfung ich bin, benötigen. Es handelt sich um die beiden Studien GSUS-313-0124 und 0125 für Patienten mit bereits rezidierten Non Hodgkin Lymphomen.

Beide Studien wurden am 13.05.2013 eingereicht. Erforderliche Unterlagen von der Ethikkommission wurden am 18.11.2013 nachgereicht. Bisher hat nach Aussage des BfS das Verfahren zur Beurteilung der Studien noch nicht einmal begonnen.

Quälende Verfahren beim Bundesamt für Strahlenschutz (BfS)

klinischen Studien schwierig bis unmöglich. Deutschland wird damit als Forschungsstandort für die Industrie immer unattraktiver. Denn sobald eine klinische Studie eine BfS-Genehmigung benötigt, was in vielen Fällen gerade in der Onkologie der Fall ist, verzögert sich der Beginn der klinischen Studie mitunter so lange, bis die Studie schon wieder geschlossen wird, bevor auch nur ein deutscher Patient innerhalb der Studie behandelt werden konnte, weil die notwendige Patientenzahl durch andere Länder erreicht worden ist.

Viel wichtiger ist aber, dass es für Patienten in Deutschland damit immer schwieriger wird, von innovativen Behandlungsmöglichkeiten im Rahmen der klinischen Forschung zu profitieren. Gerade in diesen beiden Studien sind für bereits rückfällig gewordenen Krebspatienten die Möglichkeiten der Behandlung eingeschränkt, so dass jede weitere Entwicklung für die Patienten von entscheidendem Vorteil für das Überleben sein kann.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Mathias Rummel
 (Leiter Schwerpunkt Hämatologie)



Bundesministerium
für Umwelt, Naturschutz,
Bau und Reaktorsicherheit



Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit, 11055 Berlin

Universitätsklinikum Gießen
Medizin. Klinik und Poliklinik IV/V
Prof. Dr. med. Mathias Rummel
Leiter Schwerpunkt Hämatologie
Klinikstraße 36
35392 Gießen

Jochen Flasbarth
- Der Staatssekretär -

TEL +49 3018 305-2020
FAX +49 3018 305-2045

buer.o.flasbarth@bmbu.bund.de
www.bmbu.bund.de

Berlin, 07.05.2014

Sehr geehrter Herr Professor Rummel,

Sie werden verstehen, dass ich auf die Bearbeitung konkreter Fälle keinen Einfluss nehmen kann, da dies zu Lasten anderer Antragsteller ginge, die ebenfalls auf eine beantragte Genehmigung warten müssen. Allerdings nehme ich Ihr Schreiben zum Anlass, erneut darauf hinzuwirken, dass sich die Bearbeitungszeiten beim BfS verkürzen.

Insbesondere werde ich mich dafür einsetzen, dass die zuständigen Organisationseinheiten im BfS auf Dauer mit dem erforderlichen Personal ausgestattet werden.



Bundesministerium
für Umwelt, Naturschutz,
Bau und Reaktorsicherheit



Seite 2

Von einer Befristung der Verfahren mit der Folge, dass die Genehmigung nach Ablauf der Frist als erteilt gilt, wurde bisher bewusst abgesehen, insbesondere zum Schutz der Studienteilnehmer. Derzeit lasse ich prüfen, ob im Zuge der Umsetzung der Richtlinie 2013/59/Euratom (sogenannte Euratom-Grundnormen zum Strahlenschutz) in deutsches Recht die Genehmigungsverfahren zur Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung am Menschen in der medizinischen Forschung weiter vereinfacht werden können.

Mit freundlichen Grüßen

Forderung der DGHO

Diagnostische und therapeutische Verfahren mit ionisierender Strahlung (CT, Röntgen, Nuklearmedizin, Strahlentherapie) im Rahmen von Studien:

- **Vereinheitlichung: Erstellung Bericht Teil I und II und Entscheidung durch Bundesoberbehörden und zuständige Ethikkommission in einem Votum für alle Aspekte der Studie einschließlich o.g. Verfahren**
- **Bundesamt für Strahlenschutz übernimmt beratende Rolle**
- **Wirksamkeit der in der Verordnung vorgesehenen Fristen**