



# Die neue EU-Verordnung zur Arzneimittelforschung am Menschen (2012/0192 COD)

*I. Wessler, Mainz*

*(Landesärztekammer Rheinland-Pfalz)*

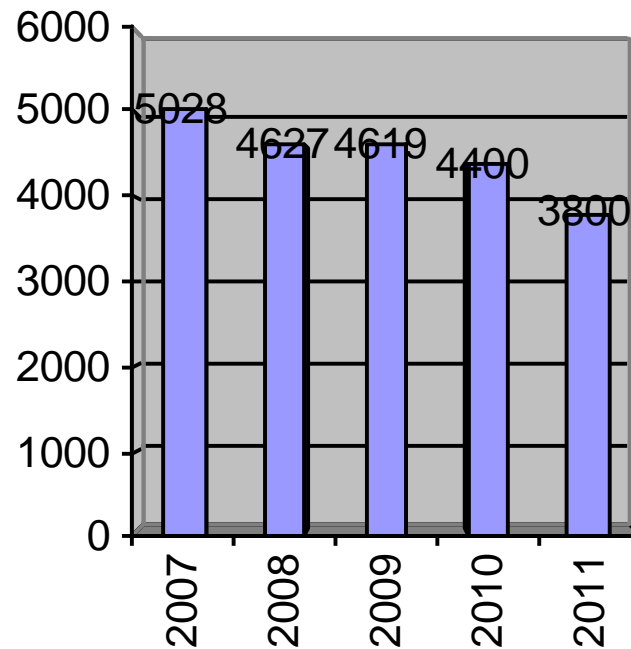
*23. Mai 2013*

- **Gründe, Ziele**
- **Vorgesehene Änderungen**
- **Verfahrensabläufe**
- **Inhaltliche Vorgaben**  
*(Minderjährige, Nicht-Einwilligungsfähige)*
- **Erwartungen der EU-Kommission**

## Hintergrund / Ziele

- Bestimmungen der Richtlinie 2001/20/EG **scheinen** klinische Prüfungen in Europa behindert zu haben.
- flexibles, schnelles und effizientes Bewertungsverfahren
- raschen Zugang zu neuen, innovativen Behandlungen
- sicherzustellen, dass die EU ein für die Durchführung klinischer Prüfungen interessanter Standort bleibt

## Clinical trials applied for in the EU

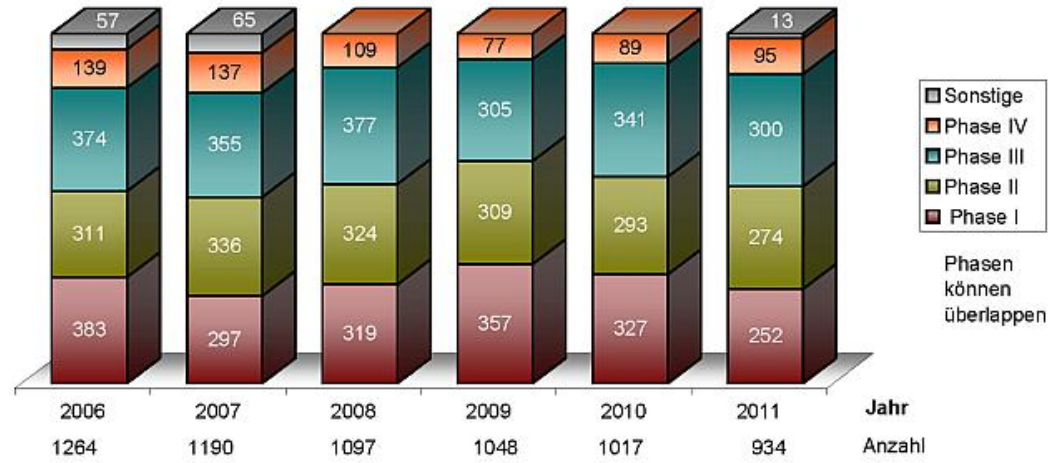


*Dr. Führung, Jahrestagung des Arbeitskreises der Med.  
Ethik-Kommissionen, 09.11. 2012, Berlin*

Zahlen für  
Deutschland:

## Klinische Prüfungen 2006 - 2011

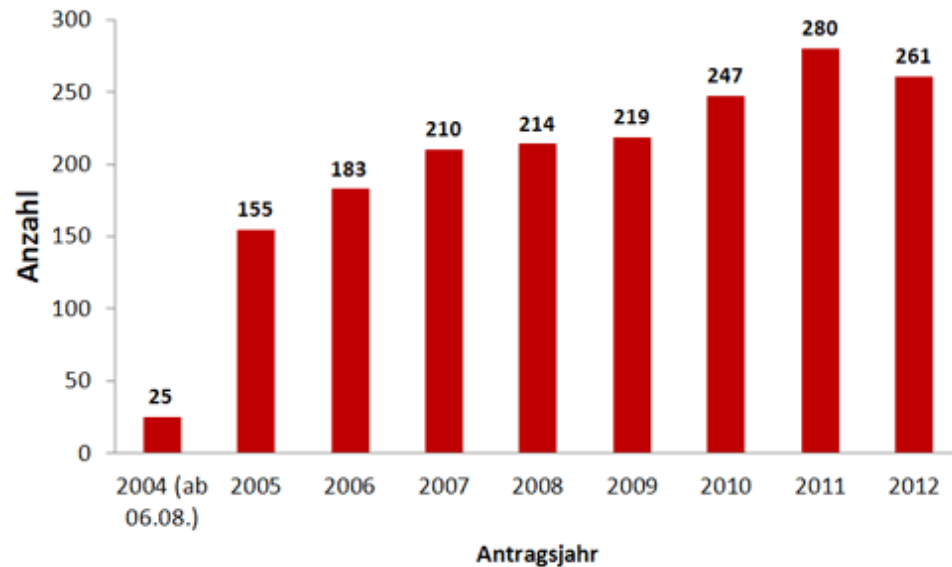
Genehmigungsanträge beim BfArM



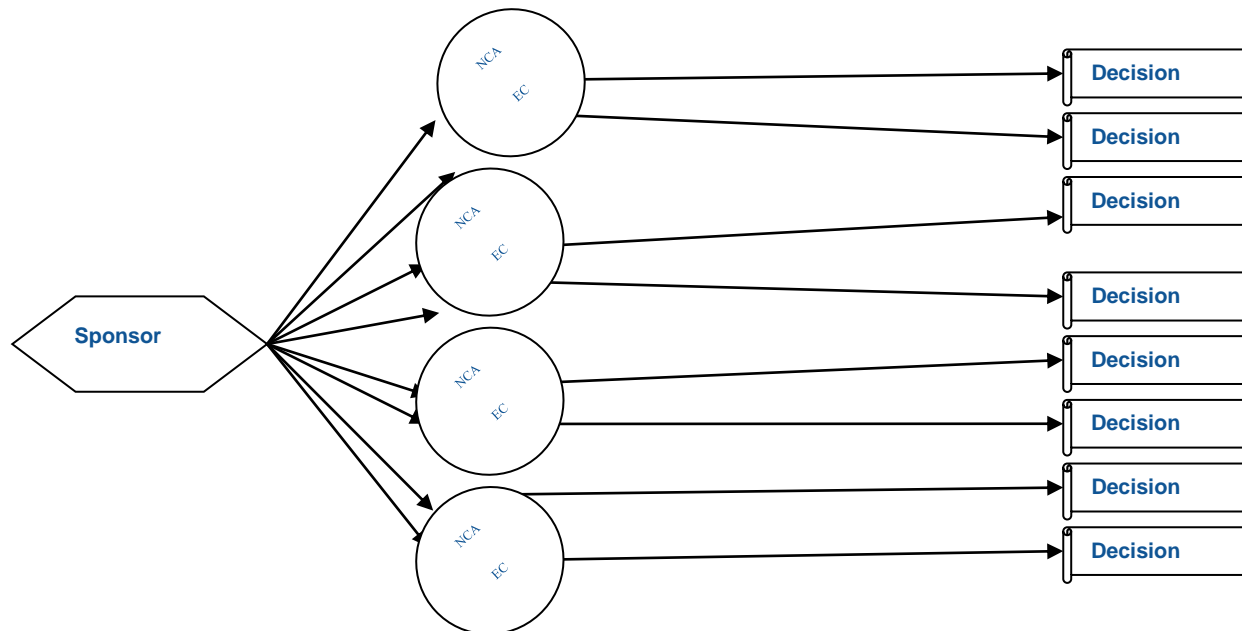
Quellen: 2006-2007 AMIS-VH-Datenbank; 2008-2011 PharmNet Bund

Nur geringe Abnahme !  
(von 1400 auf 1214)

## Alle Anträge im Überblick (August 2004 -01.01.2013)



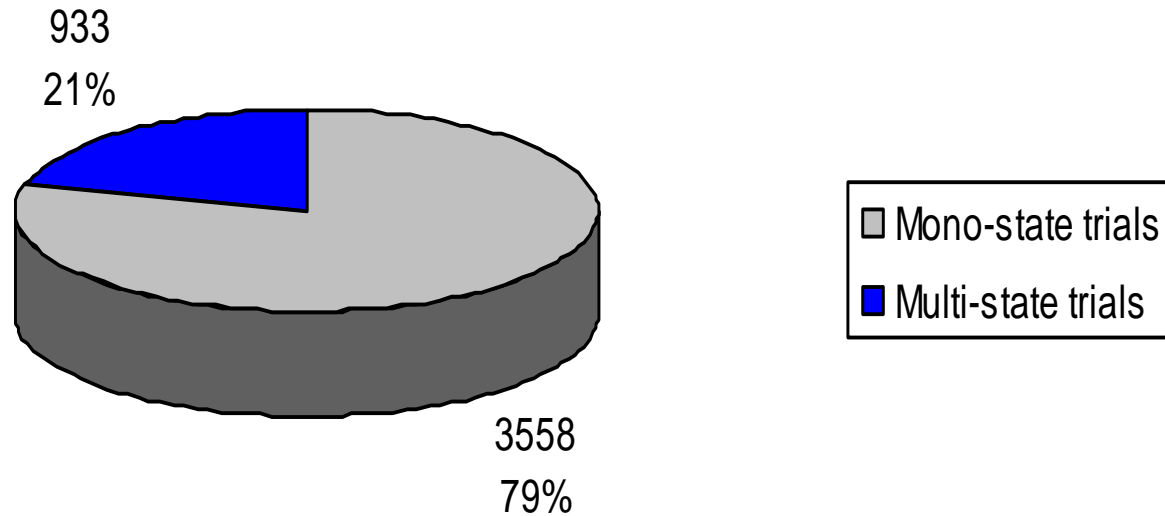
# Zulassungsverfahren heute



*Dr. Führung, Jahrestagung des Arbeitskreises der Med.  
Ethik-Kommissionen, 09.11. 2012, Berlin*

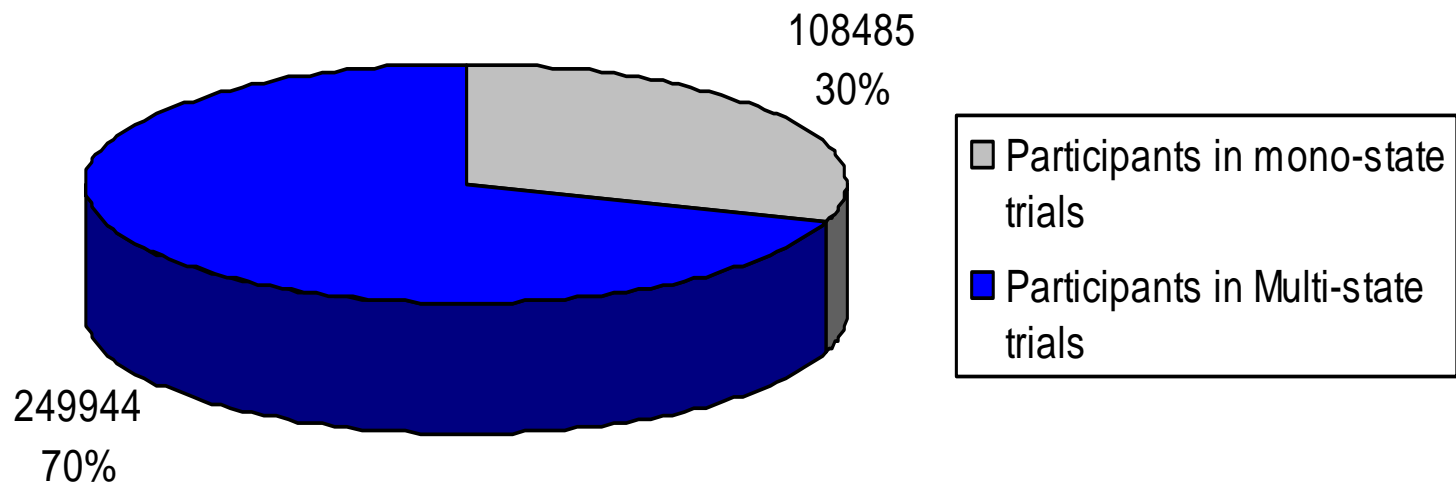
# Multinationale klinische Prüfung

Share of multi-national trials (2009)



# Multinationale klinische Prüfung

Share of clinical trials participants in multi-national trials (2009)





## Wesentliche Änderungen

- harmonisiertes Genehmigungsdossier
- EU-Portal zur elektronischen Einreichung, das kostenfrei von der EU verwaltet wird
- Schaffung einer nationalen Entschädigungseinrichtung
- Bestimmung eines berichterstattenden Mitgliedstaates durch den Sponsor; der betroffene Mitgliedstaat bestimmt, in welcher Sprache das Antragsdossier oder Teile davon abgefasst werden (Artikel 26; *a commonly understood language in the medical field*)
- Trennung der Bewertung in 2 unabhängige Teile (Teil 1 und 2 )

# Sponsor

## EU-Portal

### Bewertung Teil I – „Generell“

- Therapeutischer Nutzen & Nutzen für öffentliche Gesundheit
- Eigenschaften der Prüfpräparate
- Relevanz und Aussagekraft der Studie
- Risiken & Nachteile für die Probanden & allgemeine Gesundheit
- Herstellung/Import der IMPs/AMPs
- Kennzeichnung
- Prüferinformationen

### Bewertung Teil II - Nationale Aspekte

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

# Sponsor

## EU-Portal

### Bewertung Teil I – „Generell“

- Therapeutischer Nutzen & Nutzen für öffentliche Gesundheit
- Eigenschaften der Prüfpräparate
- Relevanz und Aussagekraft der Studie
- Risiken & Nachteile für die Probanden & allgemeine Gesundheit
- Herstellung/Import der IMPs/AMPs
- Kennzeichnung
- Prüferinformationen

**Bewertung durch  
„berichterstattenden“ Mitgliedstaat  
vom Sponsor benannt**

### Bewertung Teil II - Nationale Aspekte

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

### Fristen

**Vollständigkeit: 6 Tage**

**Bewertung:**

**Minimalinterventionelle Klin. Prüfung 10 Tage**

**Klinische Prüfung 25 Tage**

**Klin. Prüfung mit neuartigen Therapien 30 Tage**

## Bewertung Teil 1

- Erstellung eines Bewertungsberichtes durch den berichterstattenden Mitgliedsstaat; einmalige Nachforderung nur durch diesen möglich
- die Mitgliedstaaten sollen die Bewertung gemeinsam vornehmen; diese Zusammenarbeit soll sich aber weder auf Aspekte erstrecken, die nationaler Natur sind, noch auf die ethischen Aspekte einer klinischen Prüfung wie die Einwilligung nach Aufklärung (Erwägungsgrund 6).
- Fragen nationaler Natur oder ethische Gesichtspunkte sollten nicht von allen betroffenen Mitgliedstaaten gemeinsam bewertet werden (Erwägungsgrund 12).
- Der berichterstattende Mitgliedstaat berücksichtigt Anmerkungen der betroffenen Mitgliedsstaaten gebührend („*take those considerations duly into account*“, Artikel 6, Abs. 5).

## Bewertung Teil 1

- risikoadaptiertes Bewertungsverfahren mit gekürzten Beratungsfristen bei sog. minimalinterventioneller klinische Prüfung:

Prüfpräparate sind **zugelassen** oder werden in **einem betroffenen** Mitgliedstaat als **Standard-Behandlung verwendet** und studienbedingte Maßnahmen stellen nur **geringfügiges zusätzliches Risiko** bzw. geringfügige zusätzliche Belastung für die Sicherheit der Probanden dar.

Fristen: formale Prüfung 6 Tage, inhaltliche Prüfung 10 Tage

# Sponsor

## EU-Portal

### Bewertung Teil I – „Generell“

### Bewertung Teil II - Nationale Aspekte

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

**Bewertung durch  
„betroffene“ Mitgliedstaaten**

**First: 10 Tage nach Validierung des Antrags**

## Bewertung Teil 2

- Entscheidung des betroffenen Mitgliedstaats in Form einer **einzigsten** Entscheidung innerhalb von 10 Tagen nach Bewertung des Antrags Teil 1 (Artikel 8); einmalige Nachforderung mit Unterbrechung von maximal 10 Tagen möglich.
- Genehmigung ohne/mit Auflagen, in diesem Fall Übernahme der Schlussfolgerung des berichterstattenden Mitgliedstaats (bezogen auf Teil 1).
- Ablehnung der Bewertung des berichterstattenden Mitgliedstaates nur bei **erheblichem Unterschied in der normalen klinischen Praxis** (Proband würde schlechtere Behandlung erhalten) oder bei Unterschieden in der Verwendung menschlicher oder tierischer **Zellen** (Artikel 8 Abs. 2).

## Bewertung Teil 2

- **Implizite Genehmigung/Übernahme** der Entscheidung des Bewertungsberichtes des berichterstattenden Mitgliedstaats bei Überschreiten der 10-Tage Frist (Artikel 8, Abs.4).
- Angaben zur Eignung der Einrichtung (Anhang 1, Ziffer 59): *Schriftliche Erklärung des Leiters, in der die Eignung bestätigt wird.*



# Sponsor

## EU-Portal

Ethik-Kommission  
??

### Bewertung Teil I - Generell

- Therapeutischer Nutzen & Nutzen für öffentliche Gesundheit
- Eigenschaften der Prüfpräparate
- Relevanz und Aussagekraft der Studie
- Risiken & Nachteile für die Probanden & allgemeine Gesundheit
- Herstellung/Import der IMPs/AMPs
- Kennzeichnung
- Prüferinformationen

**Bewertung durch  
„berichterstattenden“ Mitgliedstaat  
vom Sponsor benannt**

#### Fristen

**Vollständigkeit: 6 Tage**

**Bewertung:**

**Minimalinterventionelle Klin. Prüfung 10 Tage**

**Klinische Prüfung 25 Tage**

**Klin. Prüfung mit neuartigen Therapien 30 Tage**

### Bewertung Teil II - Nationale Aspekte

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

**Bewertung durch  
„betroffene“ Mitgliedstaaten**

**First: 10 Tage nach Validierung des Antrags**

**Nationale Ablehnung der Studie nur, wenn**

- a) erhebliche Unterschiede in der klin. Praxis
- b) nationaler Unterschiede „Zelltherapie“

# EU-Vorschlag

## *Artikel 9 - Den Antrag bewertende Personen*

1. Die Mitgliedstaaten sorgen dafür, dass die Personen, die den Antrag validieren und bewerten, keine Interessenkonflikte haben, unabhängig vom Sponsor, der Einrichtung, an der die Prüfung durchgeführt wird, und den daran beteiligten Prüfern sowie frei von jeder anderen unzulässigen Beeinflussung sind.
2. Die Mitgliedstaaten sorgen dafür, dass die Bewertung von einer angemessenen Anzahl von Personen gemeinsam vorgenommen wird, die zusammengekommen über die erforderlichen Qualifikationen und Erfahrungen verfügen.
3. Bei der Bewertung wird der Gesichtspunkt mindestens einer Person einbezogen, die nicht in erster Linie den wissenschaftlichen Standpunkt vertritt. Einbezogen wird auch der Gesichtspunkt mindestens eines Patienten.

# EU-Vorschlag, **inhaltliche Vorgaben**

- Vorteil und Nutzen für die öffentliche Gesundheit sollen gegen Risiko und Unannehmlichkeiten für die Probanden abgewogen werden (Erwägungsgrund 10)
- **Nicht-einwilligungsfähige Probanden (Artikel 30):**
  - Einwilligung **des gesetzlichen Vertreters** liegt vor
  - Patient hat seiner Verständniskapazität ... Informationen erhalten
  - ausdrücklicher Wunsch ...wird vom Prüfer beachtet (*the explicit wish... to refuse participation in ... or to be withdrawn from... is **considered** by the investigator*)
  - betreffende Forschung steht im **direkten Zusammenhang** mit dem Krankheitsbild, unter dem der Betroffene leidet
  - Schmerzen, Unwohlsein, Angst und alle anderen... vorhersehbaren Risiken **so gering wie möglich** gehalten werden und Risikoschwelle und Belastung genau festgelegt und ständig überwacht werden
  - **Gründe zu Annahme gibt**, dass... Teilnahme einen Vorteil zur Folge haben wird oder überhaupt kein Risiko mit sich bringt

# EU-Vorschlag, inhaltliche Vorgaben

- Minderjährige (Artikel 31):
  - ausdrückliche Wunsch (*to refuse or to be withdrawn*) wird vom Prüfer je nach Alter und Reife des Probanden beachtet (*explicit wish ... is duly taken into consideration*)
  - betreffende Forschung steht im **direkten Zusammenhang** mit dem Krankheitsbild, unter dem der Betroffene leidet
  - Schmerzen, Unwohlsein, Angst und alle anderen... vorhersehbaren Risiken **so gering wie möglich** gehalten werden und Risikoschwelle und Belastung genau festgelegt und ständig überwacht werden
  - der **Patientengruppe** entsteht zumindest ein gewisser Nutzen

# EU-Vorschlag, inhaltliche Vorgaben

- **Notfälle (Artikel 32): Einholung der Einwilligung nach Beginn der klinischen Prüfung**
  - Medizinische Dringlichkeit
  - Rechtlicher Vertreter nicht verfügbar
  - Proband hat nach Kenntnis des Prüfers zuvor keine Einwände geäußert (*known to the investigator*)
  - Forschung steht im **direkten Zusammenhang** mit dem Krankheitsbild
  - Forschung stellt nur **minimale Risiken und minimale Belastungen** dar.

## Erwartungen der EU-Kommission:

- **in allen 27 Mitgliedstaaten harmonisierte, gesetzlich vorgeschriebene Vorgehensweise**
- **Entlastung der Sponsoren u.a. durch einmaliges, elektronisches Einreichen sowie Einsparung von Kosten**
- **schneller und einfacherer Bewertungsprozess** (*Dominanz des bericht-erstattenden Mitgliedstaats, sehr kurze Fristen, Abschaffung des dualen Bewertungssystems von staatlicher Behörde und unabhängiger Ethik-Kommission*)
- **Internationale Wettbewerbsvorteile**

***Herzlichen Dank für  
Ihre Aufmerksamkeit !***