Bundesgesundheitsbl 2017 · 60:795–803
 DOI 10.1007/s00103-017-2575-0
 Online publiziert: 6. Juli 2017
 © Der/die Autor(en) 2017. Dieser Artikel ist
 eine Open-Access-Publikation.

Aylin Mende¹ · Marion Frech² · Claudia Riedel¹

¹ Fachgebiet Klinische Prüfung, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Bonn, Deutschland

² Paul-Ehrlich-Institut, Langen, Deutschland

Grundzüge der EU-Verordnung 536/2014

Was wird sich ändern?

Einleitung

Zweck der Verordnung

Die neue Verordnung (EU) Nr. 536/2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln [1], nachfolgend als Verordnung bezeichnet, hebt die zurzeit noch gültige Europäische Richtlinie 2001/20/EG [2] auf. Letztere harmonisierte 2004 erstmalig das Autorisierungsverfahren klinischer Prüfungen mit Humanarzneimitteln in der EU, räumte den Mitgliedstaaten aber noch weitgehende Freiheiten bei der Umsetzung in ihre jeweiligen nationalen Gesetze und Regularien ein. Demzufolge war das Bewertungsverfahren der verschiedenen Mitgliedstaaten nur eingeschränkt harmonisiert. Ziel der neuen Verordnung, die als europäische Verordnung unmittelbar anwendbares Recht in allen Mitgliedstaaten darstellt, ist die nahezu vollständige Harmonisierung des Genehmigungsverfahrens klinischer Prüfungen und die Einführung eines gemeinsamen europäischen Assessments bei multinationalen klinischen Prüfungen. Trotz des gemeinsamen Assessments erfolgt die Genehmigung einer klinischen Prüfung nicht analog zu den zentralen Zulassungsverfahren bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA), sondern jeder Mitgliedstaat erteilt weiterhin eine nationale Genehmigung für eine klinische Prüfung auf seinem Territorium.

Die Einführung der neuen Verordnung bringt darüber hinaus viele verfahrenstechnische Änderungen mit sich. So

erfolgt die Antragstellung zukünftig vollständig papierlos über ein gemeinsames europäisches elektronisches Portal (EU-Portal), über das auch jegliche Kommunikation im Verfahren geführt wird. Die Fertigstellung des EU-Portals und der dazugehörigen EU-Datenbank, in der alle Eingaben des EU-Portals dauerhaft gespeichert werden, ist Voraussetzung dafür, dass die EU-Verordnung gültig wird und nach ihr verfahren werden kann. Der Zeitpunkt der erstmaligen Anwendbarkeit der Verordnung wird im September 2018 erwartet [3]. Die Richtlinie 2001/20/EG bleibt maximal 3 Jahre nach Beginn des Geltungsdatums der Verordnung gültig. Es wird eine Übergangsperiode für die alten und neuen Verfahren bestehen, sodass beide Verfahren über einen Zeitraum von maximal 3 Jahren parallel bestehen. Ein Antrag auf Genehmigung kann ein Jahr nach Inkrafttreten sowohl nach alter bzw. nach neuer Rechtslage eingereicht werden.

Am 17. Juli 2012 unterbreitete die Europäische Kommission erstmalig den Vorschlag einer neuen Verordnung für die klinische Prüfung von Arzneimitteln. Nach einem aufwendigen und teilweise sehr kontrovers geführten Diskussionsprozess wurde die Verordnung im April 2014 durch den Rat und das Europäische Parlament verabschiedet und am 27. Mai 2014 im Europäischen Amtsblatt veröffentlicht.

Aufbau der EU-Verordnung

Die neue EU-Verordnung umfasst 85 Erwägungsgründe und 99 Artikel in 24 Ka-

piteln. Darüber hinaus beinhaltet der eigentliche Verordnungstext noch folgende 7 Anhänge zu folgenden Aspekten:

- Antragsdossier für den Erstantrag,
- Antragsunterlagen für wesentliche Änderungen,
- Sicherheitsberichterstattung,
- Inhalt der Zusammenfassung der Ergebnisse der klinischen Prüfung,
- Inhalt der Zusammenfassung der Ergebnisse der klinischen Prüfung für Laien,
- Etikettierung der Prüf- und Hilfspräparate und
- Übereinstimmungstabelle zur Richtlinie 2001/20/EG.

Begriffsbestimmungen

Klinische Studie, nichtinterventionelle Studie, klinische Prüfung und minimalinterventionelle klinische Prüfung

Zur Abgrenzung der Begrifflichkeiten definiert die Verordnung in Artikel 2 Abs. 2 Nr. 1 zunächst den Begriff „klinische Studie“ als

„eine am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist,

- a) die klinischen, pharmakologischen oder sonstigen pharmakodynamischen Wirkungen eines oder mehrerer Arzneimittel zu erforschen oder zu bestätigen,
- b) jegliche Nebenwirkungen eines oder mehrerer Arzneimittel festzustellen oder

Abb. 1 ◀ Abgrenzungsalgorithmus

- c) die Absorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung eines oder mehrerer Arzneimittel zu untersuchen,

mit dem Ziel, die Sicherheit und/oder Wirksamkeit dieser Arzneimittel festzustellen.“

Eine klinische Studie kann nach der Verordnung entweder eine klinische Prüfung oder eine nichtinterventionelle Studie sein. Sie wird dann als klinische Prüfung angesehen, wenn sie mindestens eines der nachfolgenden Kriterien noch zusätzlich erfüllt:

- Der Prüfungsteilnehmer wird vorab einer bestimmten Behandlungsstrategie zugewiesen, die nicht der normalen klinischen Praxis des betroffenen Mitgliedstaats entspricht,
- die Entscheidung, die Prüfpräparate zu verschreiben, wird zusammen mit der Entscheidung getroffen, den Prüfungsteilnehmer in die klinische Studie aufzunehmen oder
- an den Prüfungsteilnehmern werden diagnostische oder Überwachungsverfahren angewendet, die über die normale klinische Praxis hinausgehen.

Erfüllt eine klinische Studie keines der genannten Kriterien, wird sie als nichtinterventionelle Studie eingestuft, für die die Verordnung nicht gilt. Die Definition einer nichtinterventionellen Studie hat damit zukünftig – im Gegensatz zur Definition in der Richtlinie 2001/20/EG – keinen Bezug zum Zulassungsstatus der zu untersuchenden Arzneimittel (▣ Abb. 1).

Als neue Sonderform der klinischen Prüfung wird die *minimalinterventionelle klinische Prüfung* eingeführt. Dafür muss eine klinische Prüfung gemäß Artikel 2 Abs. 2 Nummer 3 alle der nachfolgenden Kriterien erfüllen:

- Die Prüfpräparate – außer Placebos – sind zugelassen,
- dem Prüfplan der klinischen Prüfung zufolge
 - werden die Prüfpräparate gemäß den Bedingungen der Zulassung verwendet oder
 - 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.

Der wesentliche Vorteil bei der Durchführung einer minimalinterventionellen klinischen Prüfung besteht im Wegfall der Pflicht zur Versicherung bzw. Schadenersatz gemäß Artikel 76 und ggf. reduzierten Dokumentationspflichten.

Sponsor und Prüfer

Die Verordnung konkretisiert die Begriffe Sponsor und Prüfer im Vergleich zu den bisherigen Regelungen und definiert darüber hinaus den Begriff Hauptprüfer neu. Ein Sponsor ist „eine Person, ein Unternehmen, eine Einrichtung oder eine Organisation, die bzw. das die Verantwortung für die Einleitung, das Management und die Aufstellung der Finanzierung einer klinischen Prüfung übernimmt“. Der direkte Bezug zur Finanzierung, der noch in der Richtlinie enthalten war, entfällt zukünftig. Neu ist die

Definition des Hauptprüfers. Bei diesem handelt es sich um den verantwortlichen Leiter eines Prüferenteams, das die klinische Prüfung an einer Prüfstelle durchführt. Prüfer sind definiert als die für die Durchführung einer klinischen Prüfung an einer Prüfstelle verantwortliche Personen. Wie bereits bisher ist diese Aufgabe nicht nur Ärzten vorbehalten. Allerdings dürfen medizinische Behandlungen in klinischen Prüfungen nur durch Ärzte durchgeführt werden.

Der bisherige Begriff des Leiters einer klinischen Prüfung (LKP) entfällt zukünftig. Ebenso fordert die Verordnung keinen Stellvertreter für den Prüfer bzw. Hauptprüfer mehr.

Genehmigungsverfahren

Bei klinischen Prüfungen, die zukünftig in mehr als einem Mitgliedstaat durchgeführt werden, wird das Genehmigungsverfahren von einem berichterstattenden Mitgliedstaat („reporting Member State“, rMS) federführend administriert. Alle weiteren Mitgliedstaaten, in denen die klinische Prüfung ebenfalls durchgeführt werden soll, werden als beteiligte Mitgliedstaaten („Member States concerned“, MSc) bezeichnet. Die Bewertung eines Antrages erfolgt schriftlich in Form eines europäisch harmonisierten Bewertungsberichts (Assessmentreport). Der Bewertungsbericht ist in einen Teil I und Teil II untergliedert und wird zunächst bzgl. des Teils I vom rMS entworfen und anschließend von den MSc gemeinsam kommentiert. Im Falle einer ausschließlich mononationalen klinischen Prüfung übernimmt der betroffene Mitgliedstaat alle Aufgaben des rMS.

Zweiteiliger Genehmigungsantrag

Entsprechend der beiden Teile des Bewertungsberichts erfolgt auch die Bewertung selbst getrennt nach Teil I und II auf der Grundlage von Artikel 6 und 7 der Verordnung. Dies gilt sowohl für mononationale (monozentrische und multizentrische) Studien als auch für multinationale Studien, die sich im Übrigen auch nicht in den Fristen unterscheiden. Während Teil I des Bewertungsberichts die allgemeinen landesun-

Bundesgesundheitsbl 2017 · 60:795–803 DOI 10.1007/s00103-017-2575-0
© Der/die Autor(en) 2017. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

A. Mende · M. Frech · C. Riedel

Grundzüge der EU-Verordnung 536/2014. Was wird sich ändern?

Zusammenfassung

Die neue Verordnung (EU) Nr. 536/2014 zur Durchführung von klinischen Prüfungen löst zukünftig die zurzeit noch gültige Europäische Richtlinie 2001/20/EG ab. Ziel der neuen Verordnung ist die weitere Harmonisierung der Genehmigungs- und Meldeverfahren zu klinischen Prüfungen und die Einführung eines gemeinsamen europäischen Assessments bei multinationalen klinischen Prüfungen in der EU. Trotz einer gemeinsamen Bewertung unter Federführung eines berichterstattenden Mitgliedstaats, erteilt jeder Mitgliedstaat die erforderliche Genehmigung weiterhin national. Die Antragstellung und -bearbeitung wird zukünftig papierlos sein und jegliche Kommunikation erfolgt über ein noch zu entwickelndes, gemeinsames elektronisches EU-Portal, an dessen Fertigstellung der

Beginn der neuen Verfahren geknüpft ist. Die Verordnung enthält detaillierte Informationen bezüglich der Durchführung multinationaler klinischer Prüfungen. Insbesondere sind hierbei die, im Vergleich zu den bisher gültigen Vorschriften komplexen Bearbeitungsprozesse und kürzeren -fristen hervorzuheben. Dies stellt alle Beteiligten vor eine große Herausforderung, soll aber auf der anderen Seite dazu beitragen, die zukünftige Rolle der EU bei der Entwicklung innovativer Arzneimittel zu sichern.

Schlüsselwörter

Verordnung (EU) 536/2014 · Klinische Prüfungen mit Arzneimitteln · EU-Portal · Genehmigungsverfahren · Meldeverpflichtungen

Principles of the EU Clinical Trials Regulation No 536/2014. What will change?

Abstract

The new Regulation (EU) No. 536/2014 for clinical trials of medicinal products for human use will replace the still valid European Directive 2001/20/EC in the future. The new regulation aims to further harmonise authorisation and reporting procedures for clinical trials and introduces a joint European assessment for multinational clinical trials in the EU. Despite the joint assessment administered by a reporting member state, each member state continues to authorise clinical trial applications nationally. In the future, applications and any communication will be submitted paperlessly via a new electronic EU portal, which is still

being developed. The regulation provides detailed information on the implementation of multinational clinical trials. In particular, the complex processing procedures and shorter time limits are to be stressed in comparison to the previously valid regulations. This is a major challenge for all stakeholders, but on the other hand it should contribute to the future role of the EU in the development of innovative medicines.

Keywords

Regulation (EU) 536/2014 · Clinical trials with medicinal products · EU Portal · Authorization procedure · Reporting obligations

abhängigen Aspekte der klinischen Prüfung umfasst, betreffen die Inhalte zum Teil überwiegend mitgliedstaatspezifische Aspekte wie Prüfer- und Prüferzeugnisse, Versicherungsregelungen etc. (Tab. 1). Das bisher in Deutschland geübte Verfahren der Bewertung durch eine zuständige Bundesoberbehörde und eine zuständige Ethikkommission soll grundsätzlich auch in Zukunft erhalten bleiben, wird aber an die Erfordernisse der Verordnung angepasst [4]. Teil I wird zukünftig durch die zuständige

Bundesoberbehörde (BOB) bewertet; die zuständige Ethikkommission nimmt zu bestimmten Aspekten Stellung (Tab. 1). Die Bundesoberbehörde hat die Stellungnahme der Ethikkommission maßgeblich zu berücksichtigen.

Die Bundesoberbehörde hat grundsätzlich der Stellungnahme der Ethikkommission zu folgen. Sie hat nur in eng begrenzten Fällen die Möglichkeit, sich über die Stellungnahme der Ethikkommission hinwegzusetzen. Dies gilt insbesondere dann, wenn die Ethikkommis-

Tab. 1 Aufteilung der Inhalte des Bewertungsberichts in Teil I und II gemäß Artikel 6 und 7 der Verordnung

Teil I ^a (Artikel 6)	Teil II ^b (Artikel 7)
Vorliegen einer minimalinterventionellen klinischen Prüfung (sofern vom Sponsor beantragt) ^c	Voraussetzungen für die Einwilligung nach Aufklärung
Erwarteter therapeutischer Nutzen und Nutzen für die öffentliche Gesundheit ^c	Vorkehrungen für Vergütung oder Aufwandsentschädigung der Prüfungsteilnehmer und der Prüfer
Risiken und Nachteile für die Prüfungsteilnehmer ^c	Datenschutzrechtliche Anforderungen
Erfüllung der Anforderungen an Herstellung und Einfuhr von Prüfpräparaten und Hilfspräparaten	Eignung der an der klinischen Prüfung mitwirkenden Personen
Erfüllung der Etikettierungsvorschriften	Eignung der Prüfstellen
Vollständigkeit und Angemessenheit der Prüferinformation ^c	Schadensersatzregelungen
–	Bestimmungen über die Gewinnung, Lagerung und zukünftige Nutzung der vom Prüfungsteilnehmer genommenen biologischen Proben

^a durch die zuständige Bundesoberbehörde bewertet^b durch die zuständige Ethikkommission bewertet^c zuständige Ethikkommission nimmt Stellung

sion gegen die Grundsätze der Wissenschaftlichkeit verstößt.

Die Inhalte des Teils II, die im Wesentlichen die Aspekte der Rekrutierung von Prüfungsteilnehmern, Datenschutz, Eignung der beteiligten Personen, Eignung der Prüfzentren und Schadensersatz sowie Versicherungsaspekte umfassen, werden ausschließlich durch die Ethikkommission bewertet. Die Bundesoberbehörde ist an die Stellungnahme zu Teil II bei der Übermittlung in das EU-Portal vollständig gebunden.

Der Teil I kann als eigenständiger Antrag unabhängig von und vor Teil II zur Bewertung eingereicht werden (Artikel 11). Sollte allerdings innerhalb von 2 Jahren nach Erteilung der Genehmigung für den Antrag keine Teilnehmer in die klinische Prüfung eingeschlossen worden sein, erlischt die Genehmigung für diesen ersten Teil. Dies bedeutet für den Antragsteller, dass eine Antragstellung zur Genehmigung des Teils II innerhalb von 2 Jahren nach erfolgter Genehmigung des Teils I durchgeführt werden muss, um einen fristgerechten Einschluss von Prüfungsteilnehmern zu ermöglichen.

Bewertung des Teils I des Genehmigungsantrags

Zur Antragstellung reicht der Sponsor seinen Antrag über das EU-Portal bei den Mitgliedstaaten ein, auf deren Territorium die klinische Prüfung durchgeführt werden soll. Bei der Einreichung schlägt der Sponsor einen der betroffenen Mitgliedstaaten als rMS vor. Der vorgeschlagene rMS teilt innerhalb von 6 Tagen nach Antragstellung dem Sponsor mit, ob er die Rolle als rMS wahrnehmen möchte. In Deutschland wird dies durch die Bundesoberbehörde erfolgen. Lehnt der Mitgliedstaat dies ab, wird über ein internes Abstimmungsverfahren zwischen den betroffenen Mitgliedstaaten ein rMS bestimmt; dies kann auch der ursprünglich vorgesehene sein. Alle anderen betroffenen Mitgliedstaaten haben anschließend dann die Rolle eines MSc inne. Das Genehmigungsverfahren teilt sich in eine Validierungs-, Bewertungs- und Entscheidungsphase (■ Infobox 1).

Validierung

Der rMS validiert den Antrag innerhalb von 10 Tagen nach Eingang. Sollte diese Frist seitens des rMS nicht eingehalten werden, gilt der Antrag automatisch als validiert. Alle MSc können dem rMS in-

nerhalb der ersten 7 Tage ihre Anmerkungen übermitteln. Sollten Mängel vom rMS in der Validierung erhoben werden, muss der Sponsor diese innerhalb von 10 Tagen durch eine Nachlieferung beseitigen. Sollte der Sponsor diese Frist nicht einhalten, gilt der Antrag als ungültig; dies entspricht materiell einer impliziten Versagung und der Antrag muss neu eingereicht werden. Die ggf. erforderlich gewordene Nachlieferung muss der rMS innerhalb von 5 Tagen überprüfen und seine Entscheidung dem Sponsor mitteilen. Falls der rMS diese Frist nicht einhalten kann, gilt der Antrag ebenfalls als validiert (■ Abb. 2).

Inhaltliche Bewertung des Teils I

Die Bewertungsphase des Teils I des Antrags beträgt insgesamt 45 Tage und unterteilt sich in 3 Einzelphasen. In der Phase der Erstbewertung erstellt der rMS innerhalb von höchstens 26 Tagen einen vorläufigen Bewertungsbericht (Draft Assessment Report). In der anschließenden zweiten Phase, die maximal 12 Tage umfassen darf, erfolgt eine koordinierte Überprüfung der Erstbewertung durch alle MSc. Der rMS konsolidiert alle Kommentare der MSc in der anschließenden dritten Phase der Bewertung innerhalb von 7 Tagen. Während der Bewertungsphase dürfen zusätzliche Informationen nur vom rMS angefordert werden. Dieser setzt dem Sponsor eine Frist von höchstens 12 Tagen zur Nachlieferung dieser Informationen. Verletzt der Sponsor diese Frist, gilt der Antrag in allen betroffenen Mitgliedstaaten als hinfällig. Die Bewertung der Rückantwort muss innerhalb von 19 Tagen erfolgen, davon entfallen 12 Tage auf die gemeinsame Überprüfung durch alle betroffenen Mitgliedstaaten.

Die Bewertungsphase nach der Validierung beträgt ohne Rückfragen an den Sponsor maximal 45 Tage (■ Abb. 3 „Weg A“), im Falle von Rückfragen verlängert sie sich um bis zu 31 Tage auf eine Gesamtdauer von 76 Tage (■ Abb. 3 „Weg B“).

Inhaltliche Bewertung des Teils II

Die Bewertung der Inhalte des Teils II des Bewertungsberichts erfolgt durch jeden betroffenen Mitgliedstaat eigenstän-

Infobox 1 Ablauf und Fristen im Genehmigungsverfahren zu Teil I des Bewertungsberichts

Validierungsphase (maximal 25 Tage)

- Phase der Erstvalidierung durch den rMS (maximal 10 Tage, Kommentierung der MSc während der ersten 7 Tage möglich)
- Ggf. Anforderung einer Nachlieferung durch den Sponsor (maximal 10 Tage)
- Validierung der Nachlieferung des Sponsors (maximal 5 Tage)

Bewertungsphase (maximal 76 Tage) bestehend aus

- Phase der Erstbewertung durch den rMS mit Erstellung eines „Draft Assessment Reports“ (maximal 26 Tage)
- Phase der koordinierten Überprüfung durch die MSc (maximal 12 Tage)
- Phase der Konsolidierung durch den rMS (maximal 7 Tage), die mit dem Berichtstag endet
 - Ggf. Anforderung zusätzlicher Informationen auf Anforderung des rMS
 - Nachlieferung durch den Sponsor (maximal 12 Tage)
 - Phase der koordinierten Überprüfung der Nachlieferung durch die MSc (maximal 12 Tage)
 - Konsolidierung der Bewertung der Nachlieferung durch den rMS (maximal 7 Tage)

Entscheidung über die klinische Prüfung im Mitgliedstaat (maximal 5 Tage)

- Innerhalb von 5 Tagen nach
 - Berichtstag oder
 - Abschluss der Bewertung zu Teil II (der jeweils spätere Termin ist maßgeblich)

dig und wird nicht durch den rMS koordiniert. Innerhalb von höchstens 45 Tagen, sofern der Mitgliedstaat nicht noch zusätzliche Informationen vom Sponsor anfordert, muss die Bewertung zu Teil II abgeschlossen werden. Im Fall einer erforderlichen Nachlieferung kann die Frist um maximal 31 Tage verlängert werden und somit insgesamt eine Gesamtdauer von 76 Tagen erreichen. Letztere teilt sich in eine maximal 12-tägige Antwortfrist für den Sponsor und eine 19-tägige Frist für die Schlussbewertung des Mitgliedstaats auf (Abb. 4). Verletzt der Sponsor die ihm gesetzte Antwortfrist, gilt sein Antrag wiederum als hinfällig und damit ungültig für den Mitgliedstaat.

Entscheidung über die Genehmigung

Der rMS gibt in seinem Bewertungsbericht zu Teil I und zu Teil II die Entscheidung über die Vertretbarkeit der Durchführung der klinischen Prüfung mit bzw. ohne Auflagen am Berichtstag wieder. Eine klinische Prüfung kann erst dann genehmigt werden, wenn beide Bewertungsberichte vorliegen und diese eine Genehmigungsfähigkeit konstatieren.

Hält der rMS die Durchführung der klinischen Prüfung nicht für vertretbar, ist die klinische Prüfung in allen beteiligten Mitgliedstaaten abgelehnt. Kommt ein rMS zu einer positiven Bewertung des Teils I des Antrags, gilt diese auch für die MSc, es sei denn, es liegt einer der nachfolgenden „Opt-out-Gründe“ vor:

- Ein Prüfungsteilnehmer würde eine schlechtere Behandlung erhalten, als dies gemäß normaler klinischer Praxis im betroffenen Mitgliedstaat der Fall wäre,
- ein Verstoß gegen die in Artikel 90 genannten nationalen Rechtsvorschriften liegt vor oder
- es bestehen Bedenken hinsichtlich der Sicherheit der Prüfungsteilnehmer sowie der „Zuverlässigkeit und Belastbarkeit“ bzgl. des konsolidierten Bewertungsberichts.

Im Falle eines „Opt-out“ zu Teil I muss der MSc dies über das EU-Portal gegenüber der Kommission, allen Mitgliedstaaten und dem Sponsor detailliert seine Ablehnung begründet mitteilen.

Innerhalb von 5 Tagen ab dem Berichtstag oder ab dem letzten Tag der Bewertung von Teil II – der jeweils letztere Zeitpunkt ist maßgeblich – teilt jeder betroffene Mitgliedstaat dem Sponsor über das EU-Portal mit, ob er die klinische Prüfung genehmigt, unter Auflagen genehmigt oder die Genehmigung versagt.

Im Falle einer Genehmigung enthält diese Stellungnahme auch die Schlussfolgerung zu Teil II des Bewertungsberichts. Gelangt ein betroffener Mitgliedstaat in hinreichend begründeten Fällen zu der Schlussfolgerung, dass die Aspekte in Teil II nicht eingehalten werden, so versagt er die klinische Prüfung.

Auflagen dürfen nur erteilt werden, wenn sie ihrer Art wegen zum Zeitpunkt der Genehmigung nicht schon erfüllt werden können, was eher selten der Fall sein dürfte. Dies kommt materiell damit weitgehend einem Auflagenverbot gleich, da bislang keine entsprechende Fallkonstellation vorstellbar ist.

Verfahren zur Genehmigung einer wesentlichen Änderung einer klinischen Prüfung und späteres Hinzufügen eines weiteren Mitgliedstaats

Der Sponsor reicht über das Portal einen weiteren Antrag für einen zusätzlichen Mitgliedstaat ein. Die Verantwortlichkeit des Verfahrens des Teils I bleibt beim ursprünglichen rMS. Innerhalb von 52 Tagen muss der betroffene Mitgliedstaat auf Basis des originären Assessmentreports eine Entscheidung treffen, ob die klinische Prüfung genehmigt werden kann. Bis zum Tag 49 kann der betroffene Mitgliedstaat den rMS um ergänzende Informationen beim Sponsor bitten.

Der Sponsor muss innerhalb von 12 Tagen die geforderten Informationen zur Verfügung stellen. Insgesamt verlängert sich die Frist um 31 Tage, bis eine Entscheidung über die Genehmigung des Antrags erfolgt. Teil II wird ebenfalls in 52 Tagen seitens des betroffenen Mitgliedstaats bewertet.

Eine wesentliche Änderung – zukünftigs „substantial modification“ bezeichnet –, einschließlich des Hinzufügens einer Prüfstelle oder der Änderung eines Hauptprüfers an einer Prüfstelle, darf nur vorgenommen werden, wenn diese gemäß der Artikel 19, 20 oder 23 der Verordnung zuvor genehmigt wurde. Das Verfahren zur Genehmigung einer wesentlichen Änderung verläuft ähnlich dem Verfahren der Erstgenehmigung mit etwas kürzeren Fristen. Für die koordinierte Bewertung des Teils I bleibt der rMS weiterhin federführend. Die Frist für die Bewertung des Teils I nach Validierung beträgt 38 Tage und kann für den Fall der Einholung zusätzlicher Informationen, wofür dem Sponsor eine Frist von maximal 12 Tagen durch den rMS gesetzt wird, um maximal 31 Tage verlängert werden. Bezüglich der Entscheidung zu

Abb. 2 ▲ Ablauf und Fristen der Validierung für den rMS, die MSc und den Sponsor

Teil I folgen die MSc dem rMS in Analogie zur Erstgenehmigung einschließlich der möglichen „Opt-out-Gründe“. Das Verfahren wesentlicher Änderungen zu Teil II verläuft ebenfalls entsprechend zur Erstbewertung. Der Mitgliedstaat muss die Bewertung zu Teil II innerhalb von 38 Tagen nach der Validierung abgeschlossen haben. Auch hier kann die Frist um 31 Tage verlängert werden, wenn vom Sponsor zusätzliche Informationen angefordert werden. Für diese Nachlieferung wird dem Sponsor vom Mitgliedstaat ebenfalls eine Frist von höchstens 12 Tage gesetzt.

Kosponsoring

Entsprechend Kapitel XI der Verordnung kann eine klinische Prüfung zukünftig auch mehrere Sponsoren haben. Im Falle des sog. Kosponsorings sind zunächst alle Sponsoren gleichermaßen für die sich aus der Verordnung ergebenden Verpflichtungen verantwortlich. In einem schriftlichen Vertrag können die Verantwortlichkeiten unter den Sponsoren aufgeteilt

werden. So ist für das Genehmigungsverfahren *ein* Sponsor als Ansprechpartner festzulegen. Auch ist ein Sponsor als Kontaktstelle für sämtliche Fragen der Prüfungsteilnehmer, Prüfer und der Mitgliedsstaaten zu benennen. Wird bei der Verteilung der Verantwortlichkeiten ein Aspekt nicht einem Sponsor dezidiert zugewiesen, sind alle Sponsoren für diesen Aspekt gleichermaßen verantwortlich.

Antragsdossier

Bei den für einen Antrag einzureichenden Unterlagen ergeben sich zukünftig inhaltlich wenig Änderungen. Allerdings werden die einzureichenden Unterlagen nun detailliert in den Anhängen zur Verordnung aufgeführt und damit EU-weit verbindlich und abschließend geregelt. Bei der Einreichung zum Teil I ist zwingend eine Begründung beizulegen, warum es sich um eine minimalinterventionelle klinische Prüfung handelt, sofern dies der Sponsor beantragt.

Schutzregelungen für besondere Populationen und klinische Prüfungen in Notfällen

Während bei Minderjährigen gruppennützige klinische Prüfungen bereits gemäß der Richtlinie 2001/20/EG möglich waren, sofern der rechtliche Vertreter nach Aufklärung und – wo erforderlich – auch der einwilligungsfähige Minderjährige selbst eingewilligt haben, wird dies zukünftig auch bei gruppennützigen klinischen Prüfungen mit nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen möglich sein. Grundsätzlich gilt für klinische Prüfungen an nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen, dass der „informed consent“ des gesetzlichen Vertreters vorliegen muss und auch der betroffene Erwachsene in angemessener Form zuvor informiert werden muss. Lässt ein solcher Patient, der in Lage ist diese Informationen zu beurteilen und sich eine Meinung dazu zu bilden, erkennen, dass er nicht teilnehmen oder seine Teilnahme vorzeitig beenden möchte, muss dieser Wunsch vom Prüfer beachtet

Abb. 3 ▲ Ablauf und Fristen der Bewertungsphase Teil I des Bewertungsberichts für den rMS, die MSc und den Sponsor ohne (a) und mit Anforderung zusätzlicher Informationen (b)

Abb. 4 ◀ Ablauf und Fristen der Bewertungsphase Teil II des Bewertungsberichts für jeden beteiligten MSc und den Sponsor ohne (a) und mit Anforderung zusätzlicher Informationen (b)

werden. Sofern der Erwachsene durch die Teilnahme keinen direkten Nutzen hat, der die Risiken überwiegt, ist die für den Teilnehmer dann ausschließlich gruppennützige Forschung nur zulässig, wenn sie im direkten Zusammenhang mit dem lebensbedrohlichen oder zu Invalidität führenden klinischen Zustand steht und im Vergleich zur Standardbehandlung seiner Krankheit nur einem minimalen Risiko und einer minimalen Belastung aussetzt. Die Verordnung er-

laubt weiterführende Schutzregelungen in nationalen Bestimmungen, sodass bei multinationalen Studien unterschiedliche Regelungen dazu beachtet werden müssen.

Klinische Prüfungen in Notfallsituationen

Dem Erfordernis von klinischen Prüfungen in Notfallsituationen trägt die Verordnung nunmehr Rechnung und har-

monisiert die Regelungen dazu EU-weit. Ist der Patient wegen einer Notfallsituation selbst nicht in der Lage, seine Einwilligung zur Teilnahme zu erklären und ist ein gesetzlicher Vertreter aufgrund der Dringlichkeit nicht erreichbar, ist eine klinische Prüfung in solchen Notfällen zulässig, wenn davon ausgegangen werden kann, dass der Patient eine Chance auf einen direkten klinisch relevanten Nutzen hat und die Prüfung im Vergleich zur Standardbehandlung nur mit einem

minimalem Risiko und einer minimalen Belastung einhergeht. Sobald der „informed consent“ vom Prüfungsteilnehmer oder seinem gesetzlichen Vertreter eingeholt werden kann, ist dies für die weitere Teilnahme erforderlich.

Meldeverpflichtungen des Sponsors

Die Verordnung ändert die Meldepflichten des Sponsors deutlich. Generell nehmen aber die administrativen Meldeverpflichtungen unter der Verordnung deutlich zu. Sponsoren haben über das EU-Portal jeden betroffenen Mitgliedsstaat innerhalb von 15 Tagen über den Beginn der Rekrutierung, somit den Beginn der klinischen Prüfung, die erste Visite des ersten Patienten, das Ende der Rekrutierung, evtl. den Beginn einer erneuten Rekrutierung und die Beendigung der klinischen Prüfung zu informieren. Darüber hinaus ist allen betroffenen Mitgliedsstaaten auch das Ende der klinischen Prüfung in der EU sowie das weltweite Ende der Prüfung mitzuteilen. Wegfallen wird zukünftig die Verpflichtung der Bundesoberbehörde und der zuständigen Landesbehörde, den Beginn der klinischen Prüfung in jedem einzelnen Prüfzentrum anzuzeigen. Die Anzeigepflichtung ist mit der Meldung des Beginns der ersten Prüfstelle in dem jeweiligen Land erfüllt. Damit wird die Überwachungstätigkeit der Landesbehörden in Deutschland zukünftig erschwert.

Schwerwiegende Verstöße („serious breaches“)

Zu den neuen Meldeverpflichtungen gehören auch schwerwiegende Verstöße („serious breaches“). Dabei versteht man unter einem „Verstoß“ eine Protokollverletzung und eine Abweichung von den Bestimmungen der Verordnung. *Schwerwiegende Verstöße*, d.h. Verstöße, die auch die Sicherheit und die Rechte eines Prüfungsteilnehmers oder die Zuverlässigkeit und Belastbarkeit der im Rahmen der klinischen Prüfung gewonnenen Daten wahrscheinlich erheblich beeinträchtigen werden, sind spätestens innerhalb von 7 Tagen nach Kenntnis

vom Sponsor über das EU-Portal an die beteiligten Mitgliedsstaaten zu melden.

Unerwartete Ereignisse – schwerwiegende unerwartete Nebenwirkungen (SUSAR)

Die Meldefrist für schwerwiegende unerwartete Ereignisse („serious adverse events“, SAE) vom Prüfer an den Sponsor ist nun gesetzlich auf 24 h festgelegt. Zukünftig sind alle während der Durchführung auftretenden mutmaßlich unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen („suspected unexpected serious adverse reaction“, SUSAR) durch den Sponsor an die europäische *EudraVigilance-Datenbank* zu melden. Die Meldefristen entsprechen dabei den bisherigen 7 bzw. 15 Tagen. Die Mitgliedsstaaten sind angehalten, die eingehenden SUSAR-Meldungen sowie die jährlich einzureichenden Sicherheitsberichte in einem gemeinsamen Assessment zu bewerten. Dafür stellt ein für die Substanz festgelegter berichtstatter Mitgliedsstaat den beteiligten Mitgliedsstaaten einen Assessmentreport zur Verfügung. In Deutschland wird die zuständige Ethikkommission in den Bewertungsprozess miteinbezogen.

Transparenzvorschriften

Wie bisher muss der Sponsor innerhalb eines Jahres nach Ende der Prüfung eine Zusammenfassung der Ergebnisse übermitteln. Dies muss zukünftig an die EU-Datenbank erfolgen und der Bericht muss dabei einem festgelegten Schema folgen. Ausnahmen von dieser Verpflichtung bilden Phase-I-Studien und Studien, die ausschließlich an Minderjährigen durchgeführt werden, für die gesonderte Regelungen gelten. Neu ist, dass zusätzlich auch eine laienverständliche Zusammenfassung vorgelegt werden muss, die über die EU-Datenbank veröffentlicht wird [5]. Generell sollen zukünftig alle Informationen der EU-Datenbank öffentlich zugänglich sein, mit Ausnahme der Daten und Informationen, die aus folgenden Gründen vertraulich behandelt werden müssen:

- Schutz personenbezogener Daten,

- Schutz von Betriebs- oder Geschäftsgeheimnissen, insbesondere durch Berücksichtigung des Status der Zulassung des Arzneimittels, sofern kein übergeordnetes öffentliches Interesse an der Offenlegung besteht,
- Schutz vertraulicher Mitteilungen zwischen Mitgliedstaaten bezüglich der Ausarbeitung des Bewertungsberichts,
- Gewährleistung einer wirksamen Überwachung der Durchführung einer klinischen Prüfung durch die Mitgliedsstaaten.

Inkrafttreten und Übergangsbestimmungen

Um die Verordnung mit ihren komplexen Verfahrensabläufen und den kurzen Fristen verwirklichen zu können ist ein gut funktionierendes EU-Portal unerlässlich. Die Funktionalität des EU-Portals und der dazugehörigen EU-Datenbank soll durch ein unabhängiges Audit belegt werden, welches vom Verwaltungsrat der EMA bestätigt werden muss.

Es wird erwartet, dass die Europäische Kommission die Bestätigung der Funktionalität im europäischen Amtsblatt im März 2018 mitteilen wird [5]. Die Verordnung wird 6 Monate nach dieser Mitteilung gültig. Ab dem Geltungsdatum der Verordnung besteht noch ein Jahr lang die Möglichkeit, Anträge gemäß der Richtlinie 2001/20/EG einzureichen; spätere Anträge können dann ausschließlich gemäß der Verordnung eingereicht werden. Vor bzw. innerhalb der ersten 12 Monate nach Geltungsdatum der Verordnung können noch nach den Regularien der Richtlinie begonnene klinische Prüfungen für maximal 3 Jahre nach Eintritt des Geltungsdatums unter den alten rechtlichen Bedingungen weitergeführt werden. Die Richtlinie 2001/20/EG wird 3 Jahre nach Geltungsdatum vollständig aufgehoben. Alle nach diesem Zeitpunkt begonnenen und noch andauernden Studien unterliegen ab diesem Zeitpunkt den Regularien und Verpflichtungen der Verordnung und müssen in das EU-Portal und die EU-Datenbank überführt werden.

Diskussion

Die neue EU-Verordnung ist sehr detailliert und umfassend aufgebaut. Trotz der hohen Regulierungsdichte werden in Deutschland und den anderen Mitgliedsstaaten auch weiterhin nationale Begleitgesetzgebungen erforderlich sein. Die in der Verordnung beschriebenen Genehmigungsprozesse beziehen sich im Wesentlichen auf multinationale Verfahren. In Deutschland wird derzeit allerdings noch rund die Hälfte der klinischen Prüfungen mononational durchgeführt, so dass zukünftig in diesen Fällen Deutschland die Aufgaben des rMS wahrnehmen muss. Das papierlose und schnelle Prozessieren der Genehmigungsprozesse und der Meldeverpflichtungen durch das EU-Portal wird zukünftig eine Erleichterung sowohl für die Sponsoren als auch für die nationalen Behörden und Ethikkommissionen darstellen. Das EU-Portal ist dabei als Knotenpunkt für sämtliche Kommunikation zu klinischen Prüfungen in Europa eine Schlüsselanwendung. Die Bewertung der Antragsunterlagen zu Teil I des Bewertungsberichts wird zukünftig in Deutschland weitgehend gemeinsam durch Bundesoberbehörde und Ethikkommissionen erfolgen. Die kurzen Bearbeitungsfristen und das komplexe Bewertungsverfahren erfordern einerseits ein hohes Maß an personellen Kapazitäten und andererseits ein hohes Maß fachlicher Kompetenz und stellen für alle Beteiligten der betroffenen Mitgliedsstaaten eine große Herausforderung dar.

Korrespondenzadresse

Dr. A. Mende

Fachgebiet Klinische Prüfung, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Deutschland
aylin.mende@bfarm.de

Dr. C. Riedel

Fachgebiet Klinische Prüfung, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Deutschland
claudia.riedel@bfarm.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Mende, M. Frech und C. Riedel geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. (2014) 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 27.05.2014, S. 1)
2. (2001) Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln (ABl. EGNr. L 121 S. 34)
3. EMA (2015) Delivery time frame for the EU portal and EU database. http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500199078. Zugriffen: 11. Jan 2017
4. Nickel L, Seibel Y, Frech M et al (2017) Änderungen des Arzneimittelgesetzes durch die EU-Verordnung zu klinischen Prüfungen. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz: (Artikel im gleichen Heft)
5. European Commission (2016) Consultation document, summary of clinical trial results for laypersons, recommendations of the expert group on clinical trials for the implementation of regulation (EU) no536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use. http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/2016_06_pc_guidelines/gl_3_consult.pdf. Zugriffen: 11. Jan 2017