

Übergeordnete Ziele der EU Clinical Trials Directive

Einführung eines gemeinsamen, koordinierten Assessments bei multinationalen klinischen Prüfungen in der EU

- Aber kein zentrales Genehmigungsverfahren
- Nationale Behörden erteilen weiterhin nationale Genehmigung
- Vollständig papierlose Antragstellung und Kommunikation über ein gemeinsames EU-Portal

Generelle Bewertung:

- Keine Erleichterung für akademische Studien
- Höhere Kosten
- Mehr administrativer Aufwand

Geltungsbereich und Definitionen „Klinische Studie“



- Die Verordnung gilt für alle **klinischen Prüfungen**
 - Nicht aber für **nichtinterventionelle Studien (NIS)**
 - Eine NIS ist eine **klinische Studie**, die **keine klinische Prüfung** ist
- **Definition Klinische Studie**

jede 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 [**Wirksamkeit**],
 - b) jegliche Nebenwirkungen eines oder mehrerer Arzneimittel festzustellen [**Sicherheit**] oder
 - c) die Absorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung eines oder mehrerer Arzneimittel zu untersuchen [**PK/ADME**]

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

[Damit fallen auch **PASS** unter die Definition einer klinischen Studie!]

Klinische Prüfung

Klinische Prüfung ist eine **klinische Studie**, die mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllt:

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

[Kein Bezug zum Zulassungsstatus! NIS im Off-Label Use künftig möglich?]



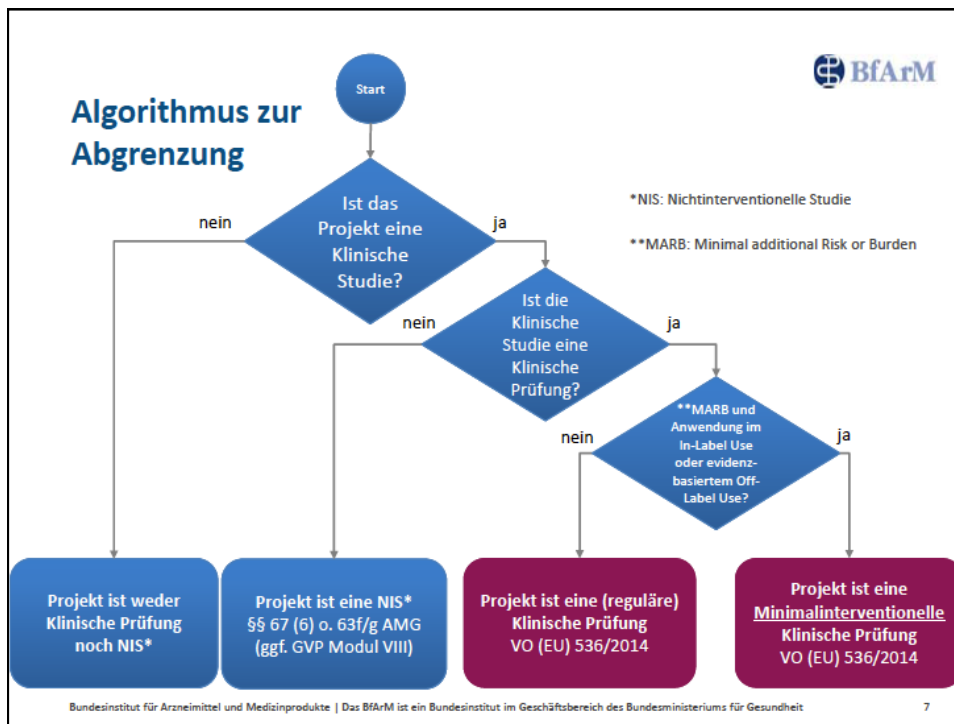
Minimalinterventionelle klinische Prüfung

Minimalinterventionelle klinische Prüfung (*low-intervention clinical trial*) ist eine klinische Prüfung, die alle folgenden Bedingungen erfüllt:

- a) Die Prüfpräparate – außer Placebos – sind zugelassen
- b) 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 [wiss. gesicherter Off-Label Use] 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

Vorteile einer minimalinterventionellen Prüfung: Keine Versicherung erforderlich!





Definition Sponsor und Prüfer

Sponsor


- 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
- VO erlaubt das Co-Sponsor-Konzept

Prüfer

- Eine für die Durchführung einer klinischen Prüfung an einer Prüfstelle verantwortliche Person
- kein Arztvorbehalt für Prüfer, aber med. Behandlung nur durch Ärzte


Hauptprüfer

- Ein Prüfer, bei dem es sich um den verantwortlichen Leiter eines Prüferteams handelt, das die klinische Prüfung an einer Prüfstelle durchführt



Zweiteiliger Genehmigungsantrag

Teil I – Allgemeine Aspekte	Teil II – Nationale Aspekte
Kriterien d. minimalinterventionellen Prüfung	Rekrutierung von Prüfungsteilnehmern
Nutzen-Risikobewertung*	Datenschutzaspekte
Herstellung und Import der Prüfpräparate	Eignung der beteiligten Personen ⁺
Kennzeichnung der Prüfpräparate	Eignung der Prüfzentren ⁺
Prüferinformation (IB)*	Schadensersatz / Versicherung
	Biologische Proben
Zuständigkeit bisher: BOB (*auch EK)	Zuständigkeit bisher: EK (*u.U. auch BOB)



Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte | Das BfArM ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit 11

Potentielle Konsequenzen für IITs

1. **Papierloses Antragsverfahren für Behörde und EK über ein Portal**
 - Technische Nutzbarkeit?
 - sog. ‚Super-User‘, der Aufgaben pro Studie zuordnen darf; Antragsteller der EudraCT-No wird ‚Super-User‘
 - ↑ • Papierloses Verfahren könnte Erleichterung für akad. Sponsoren sein

2. **Knappe Fristen im Antragsverfahren**
 - Validierungsphase : max 10 Tage für Beantwortung von Rückfragen (sonst Antrag ‚hinfällig‘)
 - Assessmentphase: max 12 Tage B`Für Beantwortung von Rückfragen (sonst Antrag ‚hinfällig‘)
 - Gemeint sind Tage, nicht Arbeitstage! Genaueste Planung des Verfahrens notwendig
 - Kann man auf ‚hinfälligen‘ Antrag zurückgreifen?
 - Was resultiert aus einem ‚hinfälligen‘ Antrag? Gebühren? Kritische Bewertung eines Zweitanspruchs?

Potentielle Konsequenzen für IITs

3. Low interventional trials:

- Vorteile? Event. nationale Verfahrenserleichterung?
- ➔ • Keine; Verzicht auf Versicherungspflicht; aber: wie wird das im AMG geregelt?

(1b) Einer Versicherung nach Absatz 1 Satz 3 Nummer 8 bedarf es nicht bei klinischen Prüfungen mit zugelassenen Arzneimitteln, wenn die Anwendung gemäß den in der Zulassung festgelegten Angaben erfolgt und Risiken und Belastungen durch zusätzliche Untersuchungen oder durch den Therapievergleich gering sind und so-

weit eine anderweitige Versicherung für Prüfer und Sponsor besteht.“



MEDIZINISCHER
FAKULTÄTENTAG



KKS Netzwerk
Koordinierungszentren für Klinische Studien

Schadensersatz bei minimalinterventionellen klinischen Prüfungen, Artikel 76, Abs. 3

Die Mitgliedstaaten verlangen vom Sponsor für minimalinterventionelle klinische Prüfungen **keine zusätzliche Anwendung gemäß Absatz 1**, wenn alle **Schäden**, die einem Prüfungsteilnehmer **aus der Verwendung des Prüfpräparats gemäß dem Prüfbericht** dieser klinischen Prüfung auf dem Hoheitsgebiets dieses Mitgliedstaats entstehen könnten, **durch das bereits vorhandene anwendbare Entschädigungssystem abgedeckt sind**. (cave: Formulierung AMG)

- **Was passiert, wenn eine klinische Prüfung in den Verträgen explizit von der Haftung ausgenommen ist?**
- Tritt die Produkthaftung auch bei Schäden durch das Prüfpräparat ein, wenn das Prüfpräparat auf Basis vorhandener Evidenz (z. B. Leitlinie) **off-label** eingesetzt wird?

Betrifft:

- Mehrzahl der klinischen Prüfungen mit Minderjährigen
- andere Patientengruppen, bei denen Behandlung evidenzbasiert, aber im off-label-Bereich erfolgt

➤ **Regelung erforderlich, die Vereinfachung schafft**

Potentielle Konsequenzen für IITs

3. Low interventional trials:

- Vorteile? Event. nationale Verfahrenserleichterung?
- Keine; Verzicht auf Versicherungspflicht; aber: wie wird das im AMG geregelt?

(1b) Einer Versicherung nach Absatz 1 Satz 3 Nummer 8 bedarf es nicht bei klinischen Prüfungen mit zugelassenen Arzneimitteln, wenn die Anwendung gemäß den in der Zulassung festgelegten Angaben erfolgt und Risiken und Belastungen durch zusätzliche Untersuchungen oder durch den Therapievergleich gering sind und so-

weit eine anderweitige Versicherung für Prüfer und Sponsor besteht.“

4. Leiter der klinischen Prüfung

- entfällt!
- in Industrie-gesponsorten Prüfungen keine akadem. verantwortliche Person mehr
- Keine Bindung der Studie an einen universitären Standort

5. Prüfer und Hauptprüfer

- Unterscheidung nicht klar
- Wird es den Begriff ‚Stellvertreter‘ und Prüfgruppe noch geben?
- ➔ • Wenn nur eine Person gemeldet würde, wäre dies eine Erleichterung

Potentielle Konsequenzen für IITs

6. Ethik-Kommission

- Arbeitsteilung zwischen Behörde und EK noch nicht klar
- Unklar wie 50 EK einbezogen werden können; wahrscheinlich: Zertifizierungsverfahren für EK
- Zuordnung einer verantwortlichen EK unklar; Umlaufverfahren?
- Persönliche Rücksprachen / Beratung (innerhalb EK, mit Sponsor)?
- ➔ • Gebührenregelung? Wohl eine Gebühr; Ansprechpartner BOB; ‚es wird teuer‘
- Register für Qualifikationsunterlagen? Nationale Datenbank (Forderung der Industrie)?
- EK-Frage: Ist die mangelnde Eignung eines Prüfers/einer Prüfstelle Versagensgrund?
- EK hat Vetorecht!
- ➔ • Lokale EK entfällt wohl

7. Substantielle Änderungen

- Gesamtes Verfahren wird wiederholt
- Gilt auch bei zusätzlichem Prüfzentrum, Wechsel des Hauptprüfers
- Extrem zeitaufwändig und kostenintensiv; Problem für akad. Studien; rasche Nachmeldung von Zentren wird noch unwahrscheinlicher

Potentielle Konsequenzen für IITs

8. **Neue Meldeverpflichtungen : Serious breaches (within 7 days) of**
 - protocol
 - regulation (likely to affect the safety and rights of a subject or the reliability and robustness of data)

9. **Bundesamt für Strahlenschutz**
 - Bisher keine Idee wie das BfS eingebunden werden soll
 - ➔ • Muss im Kontext der Regulation geschehen

10. **Landesbehörden**
 - Wahrscheinlich wird Meldepflicht sich nicht ändern, obwohl alle Informationen in der EU-Datenbank sind!

Potentielle Konsequenzen für IITs

11. **Transparenz**
 - ‚By default‘ sind alle Informationen zu klinischen Studien in der EU-Datenbank öffentlich.
 - Ausnahmen: Datenschutz von Personen und/oder Schutz kommerzieller Interessen.
 - Veröffentlicht werden sollen:
 - CV, Financial Disclosure, GCP-Kurse aller Prüfer
 - Center qualification
 - je nach Studie
 - Protokoll
 - Patienteninformation

12. **Verfahrensdauer**
 - Für nationale Studien länger als bisher.

Zeitplan der Umsetzung

Inkrafttreten: 16.6.2014
Wirksamkeit: frühestens Juli 2016
realistisch Juli 2017

Übergangsphase: frühestens Juli 2019
(3 Jahre) realistisch Juli 2020

Übergang in neue Verordnung für alle dann noch laufenden Studien!

Deutschland: Referentenentwurf geplant bis Mai
(ggf. AMG und GCP-Verordnung zusammengeführt; aber: EU-Directive gilt nicht für Zelltherapiestudien)

Personalbedarf angemeldet

- BfArM
- BfS
- Ethik-Kommissionen
- Fakultäten (KKS)?

- **Unabhängige Studienzentralen werden sicher nicht verstärkt finanziert**
- **Einziger Ansatz: Zusammenarbeit um Aufwand zu reduzieren**

Folien vom: BfArM im Dialog, 23.1.2015

Transparenz-Leitlinie Generelle Information

The information that will be made public for all clinical trials registered in the system will include:

- The main characteristics of the trial comprising design, scientific and, where applicable, therapeutic intent, title, identification of the investigational medicinal products (IMPs), treatment arms, treatment population and number of subjects, inclusion and exclusion criteria and main objectives and endpoints;
- conclusion of the assessment and decision on the trial;
- information updated during the trial to indicate the start and end dates of recruitment;
- substantial modifications to the trial;
- the end date of the trial and 12 months later the summary of results and a summary in lay language;
- clinical study reports for medicines for which a marketing authorisation has been granted, the procedure completed or the marketing authorisation application withdrawn.

Transparenz-Leitlinie Investigator-Information

- List of the planned clinical trial sites
- Name and position of the principal investigators
- Planned number of subjects at the sites

Zeitlich unbegrenzt
Investigators=Alle?

Prüfer
Partner
Kinder

Description of the qualification of the investigators

- a current curriculum vitae and other relevant documents
- Any previous training in the principles of GCP or experience obtained from work with clinical trials and patient care
- Any conditions, such as economic interests and institutional affiliations, that might influence the impartiality of the investigators shall be presented.

A duly justified written statement on the suitability of the clinical trial sites adapted to the nature and use of the investigational medicinal product

- description of the suitability of facilities, equipment, human resources and description of expertise
- issued by the head of the clinic/institution at the clinical trial site or by some other responsible person