

Gemeinsames Pilotprojekt von Bundesoberbehörden und Ethik-Kommissionen zur „Bearbeitung von Anträgen klinischer Prüfungen mit Humanarzneimitteln entsprechend der Verordnung (EU) 536/2014 unter gleichzeitiger Berücksichtigung der gesetzlichen Vorgaben von AMG und GCP-V“

Leitfaden für teilnehmende Sponsoren

Einleitung

Das hier vorgestellte Pilotprojekt wurde von Mitgliedern des Arbeitskreises der Medizinischen Ethik-Kommissionen, der Bundesärztekammer, dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) mit dem Ziel entwickelt, Prozesse für eine gemeinsame Bewertung von Genehmigungsanträgen für klinische Prüfungen von Arzneimitteln einschließlich wesentlicher Änderungen zu entwickeln, zu testen und zu optimieren.

Hintergrund

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“ (nachfolgend EU-Verordnung genannt) ändert das Genehmigungsverfahren klinischer Arzneimittelprüfungen in vielen Bereichen. Während derzeit die Autorisierungsverfahren bei den zuständigen Bundesoberbehörden (BfArM und PEI) und den nach Landesrecht gebildeten Ethik-Kommissionen weitgehend unabhängig voneinander verlaufen, werden sich die Verfahren mit Wirksamwerden der EU-Verordnung teilweise erheblich ändern.

Nach Inkrafttreten der EU-Verordnung und dem darauf basierten geänderten Arzneimittelgesetz (geändert durch das 4. Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften) wird die Entscheidung über die Genehmigung einer klinischen Prüfung bzw. einer wesentlichen Änderung von der zuständigen Bundesoberbehörde getroffen, wobei die Bundesoberbehörde in Bezug auf Teil 1 des Antragsdossiers das Bewertungsergebnis der zuständigen Ethik-Kommission maßgeblich berücksichtigen muss und in Bezug auf Teil 2 an das Bewertungsergebnis der zuständigen Ethik-Kommission gebunden ist. Dadurch ist künftig eine engere Zusammenarbeit von jeweils zuständiger Bundesoberbehörde und zuständiger Ethik-Kommission in Deutschland erforderlich. Dies gilt besonders dann, wenn Deutschland die Funktion des berichterstattenden Mitgliedstaates innehat, da dann über die Inhalte der Bewertung innerhalb einer kurzen Frist zusätzlich ein Bewertungsbericht (Assessment Report) zu erstellen ist.

Projektziele

Ziele dieses Pilotprojekts sind die Entwicklung von Prozessen und Verfahren zur gemeinsamen Bewertung von Genehmigungsanträgen sowie von wesentlichen Änderungen und zur Erstellung und Abstimmung von Bewertungsberichten mit Hilfe geeigneter Software-Tools. Prozessdesign sowie Prozesstestung und -optimierung folgen dabei einem „learning by doing“-Ansatz. Das Pilotprojekt wird mit ausgewählten, jeweils aktuell zu genehmigenden Anträgen durchgeführt, um Redundanzen zu vermeiden. Für eine im Rahmen des Pilotprojektes genehmigte klinische Prüfung kann der Sponsor entscheiden, ob er eine wesentliche Änderung unmittelbar gemäß der aktuellen Gesetzgebung (§ 10 GCP-V) einreicht oder ob er für die Änderungsanzeige das nachfolgend dargestellte Verfahren wählt. Letzteres ist allerdings nur für Änderungen möglich, die primär genehmigungspflichtige Änderungen der Unterlagen zu Teil I gemäß EU-Verordnung umfassen.

Verfahrensgrundsätze

Das Pilotprojekt umfasst eine größere Zahl von Genehmigungsanträgen. Initial wurden nur Erstanträge im Pilotprojekt bearbeitet. Inzwischen ist für die im Pilotprojekt genehmigten Erstanträge auch die Bearbeitung wesentlicher Änderungen (substantial modifications) möglich. Es können sowohl mono- wie auch multizentrische Anträge bewertet werden. Ausgeschlossen sind Anträge, die gleichzeitig an einem VHP¹ teilnehmen und Anträge, für die gemäß § 8 Absatz 3 bzw. § 9 Absatz 3 GCP-V eine verkürzte Genehmigungsfrist von 14 Tagen vorgesehen ist. Auf Grund der aktuellen Gesetzeslage kann der Sponsor von der in der EU-Verordnung vorgesehenen Option einer zeitlich getrennten Einreichung der Unterlagen zu Teil I und Teil II gemäß EU-Verordnung im Rahmen des Pilotprojektes keinen Gebrauch machen.

Vom Grundsatz her sollen die Verfahren im Pilotprojekt gemäß den Vorgaben und Fristen der EU-Verordnung durchgeführt werden. Da die EU-Verordnung derzeit rechtlich noch nicht wirksam ist, erfolgen die Genehmigung bzw. zustimmende Bewertung auf der Basis von Arzneimittelgesetz (AMG) und GCP-Verordnung (GCP-V). Damit ist sichergestellt, dass durch die Teilnahme am Pilotprojekt keine rechtlichen Nachteile für die jeweiligen Sponsoren, Behörden und Ethik-Kommissionen erwachsen. Eine Verletzung der Fristen der EU-Verordnung durch einen teilnehmenden Sponsor führt nicht zu einer impliziten Rücknahme bzw. Versagung seines Genehmigungsantrags. Umgekehrt führt eine Verletzung der Fristen der EU-Verordnung durch die zuständige Bundesoberbehörde oder Ethik-Kommission nicht zu einer Genehmigungsfiktion, es sei denn, dass diese auch auf der Basis der aktuellen Rechtslage eingetreten wäre bzw. ist.

Da die Antragstellung im Pilotverfahren entsprechend der aktuell gültigen Rechtslage erfolgen muss, ist eine Antragstellung ausschließlich per E-Mail oder Web-Portal derzeit nicht möglich. Die Antragstellung muss gemäß § 7 bzw. § 10 GCP-V bei Bundesoberbehörden und Ethik-Kommissionen getrennt in schriftlicher Form erfolgen. Antrag und Unterlagen sind zusätzlich parallel auf einem elektronischen Datenträger einzureichen. Die Kommunikation während des Verfahrens erfolgt per E-Mail. Eine entsprechende E-Mail-Adresse des Sponsors ist im Anschreiben zur Antragstellung anzugeben.

¹ „Voluntary Harmonisation Procedure“:

http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/2013_06_CTFG_VHP.pdf

Zur Kommunikation mit den Bundesoberbehörden werden die offiziellen E-Mail-Adressen der Bundesoberbehörden für klinische Prüfungen genutzt (ct@bfarm.de bzw. ct@pei.de). Die E-Mail-Adressen der teilnehmenden Ethik-Kommissionen sind auf den Internetseiten der Bundesoberbehörden und des Arbeitskreises (www.ak-med-ethik-komm.de) aufgeführt und werden regelmäßig aktualisiert.

Die Validierung und Bewertung der Anträge zu den Inhalten des Teils I des Antrags erfolgt gemeinsam durch die zuständige Bundesoberbehörde und Ethik-Kommission. Die Verfahrensführung wird von der zuständigen Bundesoberbehörde in enger Abstimmung mit der jeweils zuständigen Ethik-Kommission vorgenommen. Nach erfolgreicher Validierung wird der Antrag durch die zuständige Bundesoberbehörde und Ethik-Kommission inhaltlich bewertet und gemeinsam ein interner Bewertungsbericht erstellt. Die Bewertung zu den Aspekten des Teils I des Antrags erfolgt dabei gemeinsam, zu Teil II durch die zuständige Ethik-Kommission unter Berücksichtigung möglicher Stellungnahmen der beteiligten Ethik-Kommissionen. Der Bewertungsbericht verbleibt ausschließlich bei der zuständigen Bundesoberbehörde und Ethik-Kommission, wird aber zu Optimierungszwecken in pseudonymisierter² Form allen am Pilotprojekt teilnehmenden Ethik-Kommissionen sowie beiden Bundesoberbehörden zugänglich gemacht. Sponsoren, die dies nicht wünschen bzw. eine Kommunikation im Verfahren per (unverschlüsselter) E-Mail ablehnen, können nicht am Pilotprojekt teilnehmen. Da zwischen Sponsoren, Ethik-Kommissionen und Bundesoberbehörden derzeit keine Infrastruktur zur Verschlüsselung von E-Mails existiert, erfolgt die E-Mail-Übermittlung unverschlüsselt. Es wird aber die Möglichkeit einer sicheren Datenübertragung zur Nachreichung von Unterlagen im laufenden Verfahren angeboten.

Sofern ein Erstantrag nicht unmittelbar genehmigt bzw. zustimmend bewertet werden kann, erhält der Sponsor eine (abgestimmte) Fragen- bzw. Mängelliste mit der Aufforderung, diese innerhalb der Maximalfrist der EU-Verordnung zu beantworten. Die Antwort soll in einem einzigen Antwortschreiben an die zuständige Bundesoberbehörde und Ethik-Kommission parallel gerichtet werden. Nach Auswertung der Sponsorantwort erteilen zuständige Bundesoberbehörde und Ethik-Kommission ihre Bescheide jeweils getrennt in schriftlicher Form.

Für die Bearbeitung wesentlicher Änderungen im Pilotprojekt wurde ein gesondertes Verfahren erarbeitet. Dabei erfolgt die inhaltliche Bewertung durch die zuständige Bundesoberbehörde und Ethik-Kommission im Rahmen eines dem Antrag nach § 10 Abs. 1 GCP-V vorgelagerten Beratungsverfahrens (Vorab-Bewertung). Nach Zugang des Bewertungsergebnisses an die Antragsteller folgt dann die Antragsphase, in der der ordnungsgemäße Antrag mit ggf. nachgelieferten Informationen final beschieden wird.

Die Inhalte eines Genehmigungsantrags bzw. einer wesentlichen Änderung, die den Inhalten des Teils I gemäß EU-Verordnung entsprechen, werden mit Ausnahme der pharmazeutischen Qualitätsunterlagen zu den Prüfpräparaten (chemistry, manufacturing and control, CMC) gemeinsam von der Bundesoberbehörde und Ethik-Kommission bewertet. Sofern erforderlich, werden Mängelschreiben und Nachforderungen zu Teil I getrennt - aber soweit möglich inhaltsgleich - von Bundesoberbehörde und Ethik-Kommission versandt. CMC-Aspekte werden ausschließlich von der zuständigen Bundesoberbehörde bewertet.

² Entfernung aller personen- und sponsorbezogenen Angaben, Entfernung der Bezeichnung der Prüfpräparate, sofern diese nicht zugelassenen sind.

Nachfragen und Bewertungen zu CMC-Aspekten werden der Ethik-Kommission nicht zur Kenntnis gebracht. Gleiches gilt auch für Nachlieferungen und Fragenbeantwortung durch den Sponsor.

Inhalte des Genehmigungsantrags bzw. der wesentlichen Änderung zu Inhalten des Teils II gemäß EU-Verordnung werden parallel durch die zuständige Ethik-Kommission bewertet. Fragen bzw. Nachlieferungsforderungen zu diesen Aspekten werden – soweit rechtlich nicht anders erforderlich - ausschließlich durch die zuständige Ethik-Kommission erhoben. Diese unterrichtet die zuständige Bundesoberbehörde nachrichtlich. Da gemäß aktueller Rechtslage die zuständige Ethik-Kommission ihre Bewertung der Eignung von Prüfern und Prüfeinrichtungen im Benehmen mit den beteiligten Ethik-Kommissionen vornimmt, arbeiten alle beteiligten Ethik-Kommissionen der zuständigen Ethik-Kommission im Pilotverfahren zu. Daher ist es erforderlich, dass auch im Pilotprojekt alle beteiligten Ethik-Kommissionen zeitgleich mit der Antragstellung eine Kopie des Antrags in schriftlicher Form gemäß § 7 GCP-V bzw. eine Kopie des Änderungsantrags (sowohl für das vorgelagerte Beratungsverfahren wie auch für das nachfolgende Antragsverfahren) gemäß § 10 GCP-V erhalten.

Nach Abschluss der Bewertung des Genehmigungsantrags bzw. nach Abschluss der Antragsphase (bei wesentlichen Änderungen) erhält der Sponsor getrennte Bescheide von Bundesoberbehörde und Ethik-Kommission. Sofern der Antrag bzw. der Änderungsantrag durch die zuständige Bundesoberbehörde genehmigt und durch die zuständige Ethik-Kommission zustimmend bewertet wurde, kann die klinische Prüfung begonnen bzw. die Änderung umgesetzt werden. Etwaige andere Anzeigepflichten, z.B. gegenüber Landesbehörden, bleiben vom Pilotprojekt unberührt.

Nach Ende des Verfahrens erhalten alle Verfahrensbeteiligten von der jeweils zuständigen Bundesoberbehörde eine Statistik zu den Fristen im aktuellen Verfahren mit Bezug auf die in der EU-Verordnung vorgesehenen Maximalfristen. Die Statistik wird darüber hinaus allen am Pilotprojekt teilnehmenden Ethik-Kommissionen und den beiden Bundesoberbehörden unter Angabe der Verfahrensnummer pseudonymisiert zur Kenntnis gebracht.

Das Pilotprojekt hat experimentellen Charakter und dient primär der Prozessgestaltung zwischen Bundesoberbehörden und Ethik-Kommissionen. Die Teilnahme für Sponsoren ist freiwillig und nachteillos. Ein Rechtsanspruch zur Teilnahme besteht ausdrücklich nicht. Die Bundesoberbehörden und die jeweils zuständige Ethik-Kommissionen entscheiden im Einzelfall, ob ein Genehmigungsantrag im Pilotprojekt bearbeitet werden kann. Daher ist zur Abstimmung der Verfahrensbeteiligten ein formloser Antrag („letter of intent“) vor Beginn eines Pilotverfahrens erforderlich (s.u.).

Beginn und Dauer des gesamten Pilotprojekts

Das Pilotprojekt wurde am 01.10.2015 gestartet. Die am Pilotprojekt teilnehmenden Ethik-Kommissionen sind auf den Internetseiten des BfArM (www.bfarm.de), des PEI (www.pei.de) und des Arbeitskreises der Medizinischen Ethik-Kommissionen (www.ak-med-ethik-komm.de) aufgeführt. Die Liste wird regelmäßig aktualisiert. Die Dauer des gesamten Pilotprojektes ist derzeit unbestimmt. Es ist aber vorgesehen, eine größere Zahl von klinischen Prüfungen in diesem Pilotprojekt zu bewerten, um möglichst alle teilnehmenden Ethik-Kommissionen mit einbeziehen zu können. Das Ende des Pilotprojekts wird rechtzeitig auf den o.g. Internetseiten bekannt gegeben.

Verfahrensbeschreibung für Sponsoren

I. Erstgenehmigung

I.A Vorbereitung des Erstantrags

Vor Beginn des Verfahrens muss der Sponsor zunächst ermitteln, ob die für den Leiter der klinischen Prüfung zuständige und damit für den Genehmigungsantrag federführende Ethik-Kommission am Pilotprojekt teilnimmt. Ist dies der Fall, kann ein Antrag auf Teilnahme am Pilotprojekt gestellt werden (s.u.). Eine aktuelle Liste der teilnehmenden Ethik-Kommissionen wird auf den Internetseiten der Bundesoberbehörden und des Arbeitskreises der Medizinischen Ethik-Kommissionen publiziert (s.o.).

Der Sponsor, der mit seinem Antrag am Pilotprojekt teilnehmen möchte, richtet **14 Tage** vor geplanter Einreichung des Antrags eine formlose E-Mail an die nach § 77 AMG zuständige Bundesoberbehörde (BfArM oder PEI) und parallel an die gemäß § 42 AMG für den Leiter der klinischen Prüfung zuständige Ethik-Kommission und beantragt für den konkreten Genehmigungsantrag die Teilnahme am Pilotprojekt („letter of intent“). Die E-Mail muss folgende Angaben umfassen:

- EUDRA-CT-Nummer der klinischen Prüfung
- Studiencode des Sponsors, wie bei der Beantragung der EUDRA-CT-Nr. angegeben
- Titel der klinischen Prüfung
- Name und Dienstanschrift des Leiters der klinischen Prüfung
- Name und Anschrift der für den Leiter der klinischen Prüfung zuständigen Ethik-Kommission
- Geplante Anzahl von Prüfzentren in Deutschland
- Geplantes Datum der Einreichung bei Bundesoberbehörde und Ethik-Kommission (frühestens 14 Tage später)
- Liste der beteiligten Ethik-Kommissionen in der Anlage

Die zuständige Bundesoberbehörde und Ethik-Kommission stimmen sich bzgl. ihrer Kapazitäten ab und die Bundesoberbehörde teilt dem Sponsor mit, ob der Antrag im Pilotprojekt bearbeitet werden kann. Ein Rechtsanspruch zur Teilnahme besteht nicht. Im zustimmenden Fall teilt die zuständige Bundesoberbehörde dem Sponsor eine Pilotprojekt Nummer mit und bestätigt das Einreichungsdatum. Die Pilotprojekt Nummer muss bei jeglicher Kommunikation zwischen Sponsor und Bundesoberbehörde bzw. zuständiger Ethik-Kommission als erste Angabe im Betreff einer E-Mail oder sonstiger Schreiben angegeben werden, um die interne Zuordnung zu ermöglichen. Kann der Antrag nicht im Pilotprojekt bearbeitet werden, teilt die zuständige Bundesoberbehörde dies dem Sponsor innerhalb von **höchstens einer Woche** mit. Der Sponsor kann im Fall einer Ablehnung einen regulären Antrag gemäß AMG und GCP-V getrennt bei der zuständigen Bundesoberbehörde und Ethik-Kommission stellen. Das formlose Anschreiben stellt keine formale Antragstellung auf Genehmigung einer klinischen Prüfung dar.

I.B Antragseinreichung (Tag 0 Erstantrag)

Der Sponsor reicht am vorgesehenen und bestätigten Datum den Antrag vollständig bei

- der **zuständigen** Bundesoberbehörde
- der **zuständigen** Ethik-Kommission und
- **allen beteiligten** Ethik-Kommissionen

zeitgleich ein. Im Anschreiben soll dabei auf die bestätigte Teilnahme am Pilotprojekt verwiesen und die Pilotprojektnummer angegeben werden. Die Einreichung sollte so vorgenommen werden, dass ein zeitgleiches Eintreffen der Antragskopien bei allen Beteiligten sichergestellt ist. Die Einreichung muss dabei in Form und Umfang vollständig den Vorgaben in § 7 GCP-V entsprechen.

I.C Validierungsphase des Erstantrags

Mit dem Tag nach Eingang des Antrags beginnt die Validierung bei der zuständigen Bundesoberbehörde und Ethik-Kommission. Sollte die Anträge um mehr als zwei Tage verspätet bei einer der beiden Einrichtungen eingehen, ist eine fristgerechte Bearbeitung im Pilotprojekt gefährdet. Gelangen Bundesoberbehörde und Ethik-Kommission zu der Auffassung, dass die fristgerechte gemeinsame Bearbeitung aufgrund des unterschiedlichen Eingangs der Anträge nicht möglich ist, teilt die zuständige Bundesoberbehörde dies dem Sponsor und der zuständigen Ethik-Kommission mit. Das Genehmigungsverfahren läuft dann außerhalb des Pilotprojekts regulär für beide Einrichtungen getrennt gemäß den Vorgaben von AMG und GCP-V ab.

Am Ende der maximal **zehntägigen Validierungsphase** erhält der Sponsor getrennte Validierungsbescheide der zuständigen Bundesoberbehörde und der zuständigen Ethik-Kommission. Die Bescheide sind bzgl. der Aspekte zu Teil I inhaltlich zwischen Bundesoberbehörde und Ethik-Kommission abgestimmt (mit Ausnahme von CMC-Aspekten). Der Validierungsbescheid der Ethik-Kommission umfasst zusätzlich die Aspekte zu den Inhalten gemäß Teil II der EU-Verordnung. Bundesoberbehörde und Ethik-Kommission unterrichten sich jeweils nacheinander über die Validierungsbescheide. CMC-Aspekte werden dabei geschwärzt.

War der Antrag bereits bei der Antragstellung in allen Aspekten ordnungsgemäß, werden die Fristen gemäß AMG und GCP-V angepasst. Liegen bei der Validierung Mängel vor oder fehlen relevante Unterlagen, die bewirken, dass der Antrag insgesamt nicht ordnungsgemäß ist, wird dem Sponsor eine Frist von **10 Tagen** zur Mängelbehebung gesetzt. Das entsprechende Antwortschreiben des Sponsors (E-Mail) soll zeitgleich an die zuständige Ethik-Kommission, alle beteiligten Ethik-Kommissionen und die zuständige Bundesoberbehörde versandt werden.

Die zuständige Bundesoberbehörde und die zuständige Ethik-Kommission prüfen die nachgereichten Unterlagen innerhalb von fünf Kalendertagen nach Eingang der Stellungnahme oder des ergänzten Antragsdossiers und tauschen sich untereinander dazu aus. Gelangen Bundesoberbehörde und Ethik-Kommission zu der Auffassung, dass die Unterlagen zu Teil I trotz Nachreichung weiterhin nicht ordnungsgemäß sind oder versäumt der Sponsor die fristgerechte Nachlieferung, teilt die zuständige Bundesoberbehörde nach Abstimmung mit der zuständigen Ethik-Kommission dem Sponsor mit, dass der Antrag nicht weiter im Pilotprojekt bearbeitet werden kann, da er gemäß EU-Verordnung wegen Unvollständigkeit hinfällig geworden wäre.

In diesem Fall kann der Sponsor entscheiden, den Antrag zurückzunehmen und zu einem späteren Zeitpunkt einen Neuantrag im Rahmen des Pilotprojektes zu stellen, oder den Antrag im regulären Verfahren (getrennt bei Bundesoberbehörde und Ethik-Kommissionen) weiter aufrechtzuerhalten. Eine Fristverlängerung zur Nachlieferung bei Validierungsmängeln ist in der EU-Verordnung nicht vorgesehen und wird daher im Rahmen des Pilotprojektes nicht gewährt.

Ist der Antrag zu den Unterlagen gemäß Teil I zwar vollständig, aber fehlen trotz Nachlieferung weiterhin relevante Unterlagen zu Teil II, deren Fehlen eine Bewertung des Gesamtantrags verhindert, teilt die zuständige Bundesoberbehörde nach Abstimmung mit der zuständigen Ethik-Kommission dem Sponsor mit, dass der Antrag für das Pilotprojekt nicht geeignet ist. Der Antrag kann dann vom Sponsor zurückgenommen oder regulär (getrennt) gemäß AMG und GCP-V fortgeführt werden. Aufgrund der laufenden Fristen wird der Antrag bei fehlender Rücknahme durch beide Einrichtungen getrennt bewertet und beschieden.

I.D Assessment-Phase des Erstantrags

Ist der Antrag insgesamt ordnungsgemäß, erfolgt die Bewertung durch die zuständige Bundesoberbehörde und die zuständige Ethik-Kommission. Innerhalb von höchstens **26 Tagen** nach Eingang eines ordnungsgemäßen Antrags wird ein interner Bewertungsbericht durch die Bundesoberbehörde und die zuständige Ethik-Kommission erstellt. Spätestens **26 Tage** nach Eingang eines ordnungsgemäßen Antrags erhält der Sponsor entweder getrennte Genehmigungsbescheide von beiden Einrichtungen oder er erhält einen Mängelbescheid entsprechend AMG und GCP-V. Wenn bei monozentrischen klinischen Prüfungen ein Mängelbescheid notwendig wird, erhält der Sponsor diesen nach höchstens 23 Tagen. Sofern sich die Mängel auf Inhalte des Teils I des Antrags beziehen, ist der Mängelbescheid inhaltlich zwischen Bundesoberbehörde und Ethik-Kommission abgestimmt (ausgenommen CMC-Aspekte). Beziehen sich die Mängel ausschließlich auf Inhalte des Teils II, wird der Bescheid nur von der zuständigen Ethik-Kommission erstellt. Die zuständige Bundesoberbehörde erteilt in diesem Fall bereits zu diesem Zeitpunkt ihre Genehmigung und wirkt dann nur noch verfahrensführend am weiteren Pilotverfahren mit.

Im Falle eines Mängelbescheides wird der Sponsor zur Wahrung der Fristen gemäß der EU-Verordnung aufgefordert, die beanstandeten Mängel oder nachgefragten Informationen innerhalb von **maximal 12 Tagen** zu beheben bzw. die angeforderten Informationen nachzuliefern. Auch hier soll die Antwort in Form nur einer einzigen Antwort parallel an beide Institutionen erfolgen. Antworten, die sich ausschließlich auf Inhalte des Teils II beziehen, müssen zwar nur gegenüber der zuständigen Ethik-Kommission eingereicht werden, die zuständige Bundesoberbehörde sollte aber nachrichtlich unterrichtet werden. Betreffen die Mängel CMC-Aspekte, kann die Antwort gegenüber der Ethik-Kommission geschwärzt werden. Sofern beim Sponsor Unklarheiten zu den Nachfragen/Mängelschreiben der Bundesoberbehörde oder der zuständigen Ethik-Kommission bestehen, wird empfohlen die entsprechende Einrichtung per E-Mail – noch vor Einsendung der Antwort – zu kontaktieren.

Ist der Sponsor nicht in der Lage, die geforderten Informationen oder Änderungen innerhalb von **12 Tagen** bereit zu stellen, wird das Pilotverfahren beendet, da der Antrag gemäß den Vorgaben der EU-Verordnung dann als hinfällig gelten würde. In diesem Fall erfolgt die weitere Bewertung und Bescheidung getrennt durch beide Einrichtungen gemäß AMG und GCP-V.

I.E Erlass der Bescheide zum Erstantrag

Auf Basis des internen Bewertungsberichts zu Teil I und Teil II des Antrags erarbeiten die zuständige Bundesoberbehörde und die zuständige Ethik-Kommission ihre finalen Bescheide. Bei Konkordanz zu Teil I des Antrags erlassen Bundesoberbehörde und Ethik-Kommission separat inhaltlich gleichlautende Bescheide, bei Diskordanz entsprechend unterschiedliche Bescheide. Die zuständige Ethik-Kommission fügt ihrem Bescheid außerdem die Bewertung zu Teil II und hier insbesondere Angaben in Bezug auf die Eignung der einzelnen Prüfer und Prüfzentren hinzu.

II. Wesentliche Änderungen

Um Sponsoren auch die Möglichkeit zu geben, wesentliche Änderungen von im Pilotprojekt genehmigten klinischen Prüfungen auch im Pilotprojekt bewerten zu lassen, wurde das Pilotprojekt auch auf wesentliche Änderungen erweitert. Voraussetzungen für eine Bearbeitung im Pilotprojekt sind

- a) Erstgenehmigung der klinischen Prüfung im Pilotprojekt
- b) Inhalte der beantragten Änderungen fallen primär in den Bereich Teil I des Bewertungsberichts gemäß EU-Verordnung und betreffen nicht ausschließlich CMC-Inhalte.

Damit sind Änderungen, die sich **ausschließlich** auf den CMC-Aspekte des Dossiers oder auf Inhalte des Teil II des Bewertungsberichts beziehen (z.B. Patienteninformation), nicht Gegenstand der Genehmigung bzw. Bewertung von Änderungen im Pilotprojekt, da sie nicht der gemeinsamen Bewertung durch Bundesoberbehörde und Ethik-Kommission unterliegen.

Wesentliche Änderungen gemäß Kapitel III EU-Verordnung der sind entgegen der aktuell gültigen Regelungen entsprechend § 10 GCP-V - dreiphasig angelegt – mit einer Validierungs-, einer Bewertungs- und einer Entscheidungsphase.

Um die Bearbeitung im Pilotprojekt insbesondere im Hinblick auf mögliche Fragen bzw. Nachlieferungsanforderungen einfach zu gestalten - unter gleichzeitiger Berücksichtigung der aktuellen Gesetzeslage -, ist das Verfahren für eine wesentliche Änderung im Pilotprojekt aufgetrennt in folgende drei Phasen:

- Validierungsphase
- ein vorgelagertes Beratungsverfahren (Beratungsphase, nachfolgend Vorab-Bewertung genannt) und
- eine Antragsphase, in der der ordnungsgemäße Antrag mit ggf. nachgelieferten Informationen dann final beschieden wird.

Die Einreichung eines Änderungsantrags zu Beginn der Validierung und Vorab-Bewertung entspricht **nicht** der Einreichung einer Änderungsanzeige gemäß § 10 GCP-V. Die Vorab-Bewertung dient der gemeinsamen (Vorab-)Bewertung der Unterlagen durch die zuständige Bundesoberbehörde und die zuständige Ethik-Kommission. Sie ersetzt die in der EU-Verordnung vorgesehene Validierungs- und Bewertungsphase.

Am **Ende** der **Vorab-Bewertung** wird der Sponsor aufgefordert, die Änderung unter **vollständiger Bezugnahme** auf die zur Beratung eingereichten oder aufgrund von Validierung und/oder Vorab-Bewertung nachgereichten Unterlagen **offiziell per Fax zu beantragen** (Beginn **Antragsphase**). Die dann erfolgende Einreichung entspricht der Einreichung einer Änderungsanzeige gemäß § 10 GCP-V.

II.A Vorbereitung der Vorlage einer Änderung

Der Sponsor stellt sicher, dass folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

- Die Änderung betrifft Unterlagen zu Teil I gemäß EU-Verordnung, die sowohl die zuständige Bundesoberbehörde als auch die zuständige Ethik-Kommission betreffen.
- Die Änderung betrifft **nicht ausschließlich** Unterlagen zu Teil II gemäß E-Verordnung oder den CMC-Teil des IMPD.
- Die Änderung betrifft **nicht** Änderungen zu Prüfern oder Prüfstellen, Rekrutierungsmaterial oder Verträge. (Solche Änderungen sind separat im Rahmen einer regulären Änderungsanzeige gemäß § 10 GCP-V einzureichen.)
- Der Bearbeitung des Änderungsantrags im Rahmen einer Vorab-Bewertung und einer anschließenden Antragsphase wird durch den Sponsor zugestimmt.
- Die Änderungsanzeige betrifft **nicht** xenogene Arzneimittel.

II.B Einreichung einer Änderung zur Vorab-Bewertung (Tag 0 Vorab-Bewertung)

Sofern die oben genannten Voraussetzungen erfüllt sind, übersendet der Sponsor **zeitgleich** die Änderungsanzeige postalisch einschließlich einer Daten-CD an

- die **zuständige** Bundesoberbehörde und
- die **zuständige** Ethik-Kommission; bei multizentrischen Prüfungen an die federführende und die beteiligten Ethik-Kommissionen.

Im Anschreiben sollen dabei folgende Angaben enthalten sein:

- Pilotprojektnummer und BOB- bzw. EK-interne Verfahrensnummer
- EudraCT-Nummer
- Studientitel
- Name der zuständigen/federführenden Ethik-Kommission

Ein vollständig ausgefülltes EudraCT-Formular Modul II ist den Unterlagen beizufügen.

Die Übersendung sollte so vorgenommen werden, dass ein zeitgleiches Eintreffen der Unterlagen bei allen Beteiligten sichergestellt ist. Die Einreichung muss dabei in Form und Umfang vollständig den Vorgaben in § 10 GCP-V entsprechen. Insbesondere ist die Änderung zu begründen und Änderungen sind entsprechend der CT-1 Guideline kenntlich zu machen.

II.C Vorab-Bewertung

Die Vorab-Bewertung ist in eine Validierungsphase und eine Bewertungsphase aufgeteilt.

II.C.1 Vorab-Bewertung - Validierung

Mit dem Tag nach Eingang der Unterlagen zu einer beabsichtigten Änderung beginnt die Validierung bei der zuständigen Bundesoberbehörde und Ethik-Kommission. Sollten die Unterlagen um mehr als zwei Tage verspätet bei einer der beiden Einrichtungen eingehen, legen Bundesoberbehörde und Ethik-Kommission den Tag 0 des Verfahrens einvernehmlich neu fest. In diesem Fall teilt die zuständige Bundesoberbehörde dies dem Sponsor anschließend mit.

Am Ende der maximal **sechstägigen Validierungsphase** erhält der Sponsor jeweils per E-Mail von der zuständigen Bundesoberbehörde und der zuständigen Ethik-Kommission getrennte Mitteilungen über die Validierungsergebnisse, welche bezüglich der Aspekte zu Teil I inhaltlich zwischen Bundesoberbehörde und Ethik-Kommission abgestimmt sind (mit Ausnahme von CMC-Aspekten). Bei multizentrischen Prüfungen können beteiligte Ethik-Kommissionen innerhalb von 4 Tagen der federführenden Ethik-Kommission Anmerkungen zur Validierung zuleiten. Die Validierungsmitteilung der Ethik-Kommission kann zusätzlich ggf. aus der Änderung ergebene Aspekte zu den Inhalten gemäß Teil II der EU-Verordnung umfassen (z.B. aus einer aktualisierten Prüferinformation notwendige Änderungen der Patienteninformation). Bundesoberbehörde und Ethik-Kommission unterrichten sich jeweils nachrichtlich über die Validierungsmitteilungen. CMC-Aspekte werden dabei geschwärzt.

Werden bei der Validierung Mängel festgestellt oder fehlen relevante Unterlagen, die bewirken, dass der Änderungsantrag insgesamt nicht ordnungsgemäß ist, wird dem Sponsor eine Frist von **10 Tagen** zur Mängelbehebung gesetzt. Das entsprechende Antwortschreiben des Sponsors (E-Mail) soll zeitgleich an die zuständige Ethik-Kommission und die zuständige Bundesoberbehörde versandt werden.

Die zuständige Bundesoberbehörde und die zuständige Ethik-Kommission prüfen die nachgereichten Unterlagen innerhalb von **fünf Kalendertagen** nach Eingang der Stellungnahme oder der ergänzten Unterlagen und tauschen sich untereinander dazu aus. Gelangen Bundesoberbehörde und Ethik-Kommission zu der Auffassung, dass die Unterlagen zu Teil I trotz Nachreichung weiterhin nicht ordnungsgemäß sind oder versäumt der Sponsor die fristgerechte Nachlieferung, teilt die zuständige Bundesoberbehörde nach Abstimmung mit der zuständigen Ethik-Kommission dem Sponsor mit, dass der Änderungsantrag nicht weiter im Pilotprojekt bearbeitet werden kann, da sie gemäß EU-Verordnung wegen Unvollständigkeit hinfällig geworden wäre. In diesem Fall kann der Sponsor entscheiden, zu einem späteren Zeitpunkt eine Neuvorlage im Rahmen des Pilotprojektes vorzunehmen, oder der Änderungsantrag im regulären Verfahren gemäß § 10 GCP-V getrennt bei Bundesoberbehörde und Ethik-Kommissionen einzureichen. Eine Fristverlängerung zur Nachlieferung bei Validierungsmängeln ist in der EU-Verordnung nicht vorgesehen und wird daher im Rahmen des Pilotprojektes nicht gewährt.

II.C.2 Vorab-Bewertung – Inhaltliche Bewertung

Ist der Änderungsantrag formal ordnungsgemäß, erfolgt die Bewertung durch die zuständige Bundesoberbehörde und die zuständige Ethik-Kommission. Bei multizentrischen Prüfungen können beteiligte Ethik-Kommissionen der federführenden Ethik-Kommission innerhalb von 10 Tagen Anmerkungen zur inhaltlichen Bewertung der Änderungsanzeige zuleiten, insbesondere wenn sich Konsequenzen für die Geeignetheit der Prüfstelle im eigenen Zuständigkeitsbereich ergeben. Innerhalb von höchstens **15 Tagen** nach positivem Abschluss der (Re-)Validierungsphase wird ein interner Bewertungsbericht durch die Bundesoberbehörde und die zuständige Ethik-Kommission erstellt. Spätestens **15 Tage** nach positivem Abschluss der (Re-)Validierungsphase erhält der Sponsor per E-Mail getrennte Mitteilungen zu den Bewertungsergebnissen.

Mit der Mitteilung der Bewertungsergebnisse am Ende der Vorab-Bewertung wird der Sponsor aufgefordert, den Änderungsantrag innerhalb von **maximal 12 Tagen** unter Bezugnahme auf die Vorab-Bewertung offiziell gemäß § 10 GCP-V einzureichen (s.u.).

Sofern Mängel bezüglich der Unterlagen zu Teil I festgestellt wurden, ist die Mängelliste inhaltlich zwischen Bundesoberbehörde und Ethik-Kommission abgestimmt (ausgenommen CMC-Aspekte). Beziehen sich festgestellte Mängel ausnahmsweise ausschließlich auf Inhalte des Teils II, wird die Liste nur von der zuständigen Ethik-Kommission erstellt und die zuständige Bundesoberbehörde nachrichtlich informiert.

Im Fall von Unklarheiten beim Sponsor zu den Nachfragen/Mängelschreiben der Bundesoberbehörde oder der zuständigen Ethik-Kommission wird empfohlen, die entsprechende Einrichtung per E-Mail – noch vor Einreichung des Änderungsantrags – zu kontaktieren.

Ist der Sponsor nicht in der Lage, die geforderten Informationen oder Änderungen innerhalb von **12 Tagen** bereit zu stellen, wird die Bearbeitung des Änderungsantrags im Pilotverfahren beendet, da die Änderung gemäß den Vorgaben der EU-Verordnung dann als hinfällig gelten würde. In diesem Fall kann der Sponsor entscheiden, zu einem späteren Zeitpunkt eine Neuvorlage im Rahmen des Pilotprojektes vorzunehmen, oder die Änderungsanzeige im regulären Verfahren gemäß § 10 GCP-V getrennt bei Bundesoberbehörde und Ethik-Kommissionen einzureichen.

II.D Antragsphase

Der Sponsor reicht innerhalb von **maximal 12 Tagen** nach Erhalt des Bewertungsergebnisses die Änderungsanzeige einschließlich der im Rahmen der Vorab-Bewertung vorgelegten Unterlagen sowie ggf. der zur Mängelbeseitigung geforderten Unterlagen/Informationen offiziell gemäß § 10 GCP-V bei

- der **zuständigen** Bundesoberbehörde und
- der **zuständigen** Ethik-Kommission bzw. bei multizentrischen Prüfungen an federführende und beteiligte Ethik-Kommission

zeitgleich ein.

Dabei ist sicherzustellen, dass die Änderungsanzeige exakt die Änderungstatbestände umfasst, welche im Rahmen der Vorab-Bewertung von der zuständigen Bundesoberbehörde und der Ethik-Kommission bewertet und verlangt wurden. Dies ist im Anschreiben zu bestätigen.

Sofern die Vorab-Bewertung mit einer inhaltlichen Mängelliste endete, ist bei der Einreichung folgendes zu beachten:

- Die Antwort zur Ausräumung der Mängel sollte in Form einer einzigen Antwort parallel an beide Institutionen erfolgen. Antworten, die sich ausnahmsweise ausschließlich auf Inhalte des Teils II beziehen, müssen zwar nur gegenüber der zuständigen Ethik-Kommission eingereicht werden, die zuständige Bundesoberbehörde sollte aber nachrichtlich unterrichtet werden. Betreffen die Mängel CMC-Aspekte, kann die Antwort gegenüber der Ethik-Kommission geschwärzt werden.
- Falls in der Vorab-Bewertung Mängel festgestellt wurden, kann die Vorlage geänderter Unterlagen/Dokumente (geändert gegenüber der zur Vorab-Bewertung vorgelegten Unterlagen/Dokumente) erforderlich sein. In diesem Fall ist sicherzustellen, dass (z.B. durch Vorlage einer Änderungsübersicht oder durch Vorlage einer zusätzlichen Version des neuen Dokuments im Änderungsmodus) die vorgenommenen Änderungen kenntlich gemacht wurden.

Mit dem Tag nach Eingang des offiziellen Änderungsantrags nach § 10 Abs.- 1 GCP-V beginnen die Überprüfung und Entscheidung bei der zuständigen Bundesoberbehörde und der zuständigen Ethik-Kommission.

Die Bearbeitung der offiziell eingereichten Änderungsanzeige ist an folgende Voraussetzungen gebunden:

- zeitgleicher Eingang der offiziellen Änderungsanzeige bei Bundesoberbehörde und Ethik-Kommission (maximal 2 Tage Verzug)
- Änderungstatbestände in der offiziellen Änderungsanzeige entsprechen exakt den in der Vorab-Bewertung bewerteten Änderungstatbeständen (keinerlei Abweichung zulässig)
- Sämtliche im Rahmen der offiziellen Einreichung vorgelegten Unterlagen/Informationen dienen ausschließlich der Beseitigung von Mängeln, welche in der Vorab-Bewertung festgestellt wurden, und sind zur Mängelbeseitigung geeignet sowie ausreichend.

Sollten Bundesoberbehörde und Ethik-Kommission zu der Auffassung gelangen, dass die fristgerechte gemeinsame Bearbeitung aufgrund des unterschiedlichen Eingangs des Änderungsantrags oder aufgrund abweichender Änderungstatbestände nicht möglich ist, wird die Änderungsanzeige außerhalb des Pilotprojekts bei beiden Einrichtungen getrennt gemäß den Vorgaben von AMG und GCP-V (Bearbeitungsdauer: 20 Tage) bearbeitet.

Spätestens **14 Tagen** nach Eingang der offiziellen Änderungsanzeige erhält der Sponsor von beiden Einrichtungen getrennte Bescheide zur Änderungsanzeige entsprechend AMG und GCP-V.

Wird während der Überprüfung des offiziellen Änderungsantrags durch die zuständige Bundesoberbehörde und Ethik-Kommission festgestellt, dass die nachgelieferten Unterlagen nicht geeignet oder nicht ausreichend sind, um die in der Vorab-Bewertung festgestellten Mängel zu beheben, führt dies zum Erlass eines Versagungsbescheids.

II.E Erlass der Bescheide zum Änderungsantrag

Auf Basis des internen Bewertungsberichts zum Änderungsantrag aus der Vorab-Bewertung, der ggf. während der Überprüfung in der Antragsphase angepasst wurde, erarbeiten die zuständige Bundesoberbehörde und die zuständige Ethik-Kommission ihre finalen Änderungsanzeigenbescheide. Bei Konkordanz zu Teil I des Antrags erlassen Bundesoberbehörde und Ethik-Kommission separat inhaltlich gleichlautende Bescheide, bei Diskordanz entsprechend unterschiedliche Bescheide. Die zuständige Ethik-Kommission fügt ihrem Bescheid außerdem die Bewertung zu Teil II und hier, sofern erforderlich, Angaben in Bezug auf die Eignung der einzelnen Prüfer und Prüfzentren hinzu.

II. F. Rücknahme des Änderungsantrags

Nimmt der Sponsor seinen Änderungsantrag nach Einreichung zur Vorabbewertung aber vor Einreichung der offiziellen Änderungsanzeige zurück, so erstattet der Sponsor eine Gebühr für die bisher durchgeführte wissenschaftliche Bewertung/Beratung. Die Höhe dieser Gebühr richtet sich nach den Gebührenordnungen der zuständigen Bundesoberbehörde und Ethik-Kommission und beträgt mindestens 50% der Gebühr für die entsprechende Änderungsanzeige. Ist der Bearbeitungsaufwand geringer, kann ggf. eine weitere Gebührenreduktion erfolgen. Der Sponsor muss sich im Anschreiben zur Änderungsanzeige (Cover letter) damit einverstanden erklären.

Sonstige Hinweise

Die Teilnahme am Pilotprojekt ist für Sponsoren freiwillig und ohne zusätzliche Kosten verbunden. Es sollten allerdings nur Sponsoren teilnehmen, die bereit sind, innerhalb der kurzen Fristen der EU-Verordnung zu agieren und die einer Verfahrenskommunikation per (unverschlüsselter) E-Mail sowie dem pseudonymisierten Informationsaustausch zwischen den beteiligten Institutionen zustimmen. Durch die Teilnahme am Pilotprojekt besteht für Sponsoren die Möglichkeit, ihre eigenen Prozesse an die Fristen und Verfahren der EU-Verordnung anpassen und testen zu können. Darüber hinaus profitieren teilnehmende Sponsoren ggf. von kürzeren Genehmigungsfristen im Vergleich zum herkömmlichen Verfahren gemäß AMG und GCP-V.

Anhang

Muster für formloses Anschreiben

<Absender>

An die

<zuständige Bundesoberbehörde> und

<zuständige Ethik-Kommission>

Antrag auf Teilnahme am gemeinsamen Pilotprojekt von Bundesoberbehörden und Ethik-Kommissionen zur „Bearbeitung von Anträgen klinischer Prüfungen mit Humanarzneimitteln entsprechend der Verordnung (EU) 536/2014 unter gleichzeitiger Berücksichtigung der gesetzlichen Vorgaben von AMG und GCP-V“

Sehr geehrte Damen und Herren,

wir bitten die nachfolgende klinische Prüfung im Rahmen des o.g. Pilotprojekts zu bewerten.

EUDRA-CT-Nummer: 201x-xxxxxx-yy

Sponsor-Studiencode: XXX-YYY

Studientitel: „Randomised, placebo-controlled, double-blind Trial in ...“

Leiter der Klinischen

Prüfung (LKP³): Dr. med. Renate Mustermann
Krankenhaus Musterstadt
Mustergasse 123
12345 Musterstadt

Name und Anschrift der für den LKP³ zuständigen

Ethik-Kommission: Ethik-Kommission der Landesärztekammer XXX
Musterstraße 123
12345 Musterstadt

Geplante Anzahl der Prüfzentren

in Deutschland: 15

Geplantes Datum der Einreichung bei Bundesoberbehörde und der zuständigen und allen beteiligten

Ethik-Kommissionen: xx.yy.2015

Wir haben den Leitfaden für Sponsoren zur Kenntnis genommen. Uns ist bekannt, dass im Rahmen des Projekts pseudonymisierte Informationen zur Bewertung unseres Antrags zwischen denen am Pilotprojekt teilnehmenden Ethik-Kommissionen und Bundesoberbehörden ausgetauscht werden. Wir stimmen einer Verfahrenskommunikation per unverschlüsselter E-Mail zu.

Datum und Unterschrift

Anlage:

Liste der beteiligten Ethik-Kommissionen

³ Im Falle einer monozentrischen klinischen Prüfung Angaben für den alleinigen Prüfer