



Gemeinsames Pilotprojekt von Bundesoberbehörden und Ethikkommissionen zur Umsetzung der EU-Verordnung zu klinischen Prüfungen

Einleitung

Die Verordnung (EU) Nr. 536/2014 [1] (nachfolgend als EU-Verordnung bezeichnet) regelt zukünftig EU-weit einheitlich das Genehmigungs- und Überwachungsverfahren klinischer Prüfungen von Arzneimitteln am Menschen. Artikel 8 der Verordnung bestimmt, dass:

... jeder betroffene Mitgliedstaat dem Sponsor über das EU-Portal mitteilt, ob er die klinische Prüfung genehmigt, unter Auflagen genehmigt oder eine Genehmigung versagt. Die Mitteilung erfolgt in Form einer einzigen Entscheidung innerhalb von fünf Tagen ab dem Berichtstag.

Damit ist das bisherige Prinzip der strikten Trennung von behördlicher Genehmigung – erteilt durch die jeweils zuständige Bundesoberbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte [BfArM] bzw. Paul-Ehrlich-Institut [PEI]) – und die zustimmende Bewertung durch die jeweils für den Prüfer bzw. Leiter der klinischen Prüfung zuständige Ethikkommission aufgehoben und durch eine einzige Entscheidung des Mitgliedstaates Deutschland ersetzt worden. Die dafür erforderlichen Anpassungen des deutschen Arzneimittelrechts – insbesondere des Arzneimittelgesetzes (AMG) – wurden mit dem Vierten Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften [2] (4. AMG-ÄndG) geschaffen. Dort ist eine

teils gemeinsame, teils getrennte Bewertung der verschiedenen Unterlagen eines Antrages durch die jeweils zuständige Bundesoberbehörde und die jeweils zuständige Ethikkommission vorgesehen, die dann zum Abschluss des Verfahrens von der zuständigen Bundesoberbehörde zu einem Bescheid zusammengeführt und über das EU-Portal als einzige Entscheidung Deutschlands gemäß Artikel 8 der EU-Verordnung dem Sponsor und den anderen Mitgliedstaaten mitgeteilt wird.

Schon daraus ergibt sich zukünftig die Verpflichtung einer engen Zusammenarbeit zwischen jeweils zuständiger Bundesoberbehörde und Ethikkommission mit Wirksamwerden der EU-Verordnung. § 40 AMG in der Fassung nach Inkrafttreten des Artikels 2 des 4. AMG-ÄndG (nachfolgend als AMGn bezeichnet) regelt die Aufgabenzuordnung zwischen Bundesoberbehörde und nationalzuständiger Ethikkommission. In Anwendung der EU-Verordnung wird auch im nationalen Arzneimittelrecht künftig zwischen Teil I und Teil II eines Antragsdossiers entsprechend der Definitionen in Artikel 6 und 7 der EU-Verordnung unterschieden (■ Tab. 1). Die abschließende Entscheidung zur Bewertung und Genehmigung der Inhalte Teil I eines Antrags obliegt der zuständigen Bundesoberbehörde. Hierbei muss diese jedoch die Bewertung der zuständigen Ethikkommission über die Vorgaben von Arti-

kel 6 Absatz 1 Buchstabe a, b und e der EU-Verordnung (u. a. die Nutzen-Risiko-Bewertung für den Studienteilnehmer im Einzelnen und die Heilkunde im Allgemeinen auf Grundlage des Prüfplans und der Prüferinformation) maßgeblich berücksichtigen (§ 41 Abs. 3 AMGn). Für die Bewertung der Inhalte von Teil II des Antragsdossiers gemäß Artikel 7 der EU-Verordnung (Aufklärung nach Zustimmung, Rekrutierung, Versicherung, Datenschutz, biologisches Material, Qualifikation von Prüfstellen und Prüfern) ist zukünftig allein die jeweilige Ethikkommission zuständig, die jeweils zuständige Bundesoberbehörde ist hier vollständig an die Entscheidung der Ethikkommission gebunden (§ 40 Abs. 8 AMGn).

Die enge Zusammenarbeit zwischen Bundesoberbehörde und nationalzuständiger Ethikkommission betrifft insbesondere die:

- gemeinsame Bewertung von Teil I des Antragsdossiers,
- Zusammenführung der Bewertungsergebnisse zu Teil I und Teil II zu einer einzigen Entscheidung des Mitgliedstaates Deutschland durch die zuständige Bundesoberbehörde,
- Einhaltung der in der EU-Verordnung vorgegebenen engen Zeitfristen.

Vor diesem Hintergrund wurden bereits im Frühjahr 2015 Gespräche zwischen den Bundesoberbehörden (BfArM und PEI) einerseits und dem Arbeitskreis

Tab. 1 Inhalte der Teile I und II des Bewertungsberichts gemäß der Verordnung (EU) 536/2014

Teil I (gemäß Artikel 6 der Verordnung)	Teil II (gemäß Artikel 7 der Verordnung)
Bewertung des erwarteten <i>therapeutischen Nutzens</i> und des <i>Nutzens für die öffentliche Gesundheit</i> in Übereinstimmung mit Kapitel V der Verordnung	Bewertung der Einhaltung der Voraussetzungen für die <i>Einwilligung nach Aufklärung</i> gemäß Kapitel V der Verordnung
Bewertung der <i>Risiken und Nachteile</i> für den Prüfungsteilnehmer in Übereinstimmung mit Kapitel V der Verordnung	Bewertung der Übereinstimmung der Vorkehrungen für <i>Vergütung oder Aufwandsentschädigung der Prüfungsteilnehmer</i> mit den Anforderungen des Kapitels V der Verordnung und der Prüfer
Bewertung der Erfüllung der Anforderungen an <i>Herstellung und Einfuhr von Prüfpräparaten</i> und <i>Hilfspräparaten</i> gemäß Kapitel IX der Verordnung	Bewertung der Übereinstimmung der Vorkehrungen für die <i>Rekrutierung von Prüfungsteilnehmern</i> mit den Anforderungen des Kapitels V der Verordnung
Bewertung der Erfüllung der <i>Etikettierungsvorschriften</i> gemäß Kapitel X der Verordnung	Bewertung der Übereinstimmung mit den Regelungen zum <i>Datenschutz</i> gemäß der Richtlinie 95/46/EG
Bewertung der Vollständigkeit und Angemessenheit der <i>Prüferinformation</i>	Bewertung der <i>Eignung</i> der an der Durchführung einer klinischen Prüfung <i>mitwirkenden Personen</i> gemäß Artikel 49 der Verordnung
Bewertung, ob tatsächlich eine <i>minimalinterventionelle Prüfung</i> vorliegt (sofern beantragt)	Bewertung der <i>Eignung der Prüfstellen</i> gemäß Artikel 50 der Verordnung
	Bewertung der Regelungen zum <i>Schadensersatz</i> gemäß Artikel 76 der Verordnung
	Bewertung der Übereinstimmung mit den Bestimmungen über die Gewinnung, Lagerung und zukünftige Nutzung der vom Prüfungsteilnehmer genommenen <i>biologischen Proben</i>

der medizinischen Ethik-Kommissionen (AMEK) und der Bundesärztekammer andererseits geführt, mit dem Ziel eine gemeinsame Arbeitsweise zu erarbeiten, um die in Zukunft erforderliche reibungslose Zusammenarbeit zwischen Bundesoberbehörden und Ethikkommissionen zu ermöglichen.

Zielsetzung des Pilotprojekts

Das Pilotprojekt wurde initiiert, um die Zusammenarbeit der Bundesoberbehörden und Ethikkommissionen bei der Bewertung von klinischen Prüfungen unter den zukünftig geltenden rechtlichen Rahmen zu erproben, die hierfür notwendigen Prozesse zu entwickeln und die erforderlichen infrastrukturellen Voraussetzungen zu schaffen und zu erproben. Zugleich sollte auch den kommerziellen wie nichtkommerziellen Sponsoren und den von ihnen beauftragten Auftragsforschungsinstituten (Contract Research Organisations, CRO) die Möglichkeit gegeben werden, Erfahrungen unter den zukünftigen Fristen einerseits und mit der von Ethikkom-

missionen und Bundesoberbehörden gemeinsam erfolgten Bewertung andererseits zu sammeln. Für alle Beteiligten (Ethikkommissionen, Bundesoberbehörden und Sponsoren) sollten die Abläufe soweit wie möglich den zukünftigen Rahmenbedingungen entsprechen, um bereits mit Wirksamwerden der EU-Verordnung – voraussichtlich im 4. Quartal 2018 – optimierte Prozesse etabliert zu haben.

Um möglichst wirklichkeitsnahe Testbedingungen zu schaffen, wurde Wert darauf gelegt, die Erprobung nicht anhand virtueller Testszenarien zu exerzieren, sondern mit aktuellen Anträgen zu Genehmigung bzw. Bewertung von klinischen Arzneimittelprüfungen zu arbeiten. Hierbei galt es sicherzustellen, dass einerseits die zukünftigen Rahmenbedingungen bestmöglich modelliert und andererseits die derzeit noch geltenden rechtlichen Vorschriften nach dem Arzneimittelgesetz und der GCP-Verordnung (GCP-V; [3]) eingehalten werden. Ein wesentlicher Vorteil der EU-Verordnung, nämlich die ausschließlich elektronische Antrags-

stellung über ein Internetportal, konnte im Pilotprojekt noch nicht ermöglicht werden, da die GCP-Verordnung eine parallele Einreichung in Schriftform und auf elektronischem Datenträger verlangt (§ 7 Abs. 1 GCP-V).

Erarbeitung der Verfahrensgrundsätze und technische Vorbereitung

Am 27. März 2015 begannen die Vorbereitungen für das Pilotprojekt mit einem Treffen von Vertretern der Bundesoberbehörden, der Bundesärztekammer und der Arbeitsgruppe EU-IT des Arbeitskreises medizinischer Ethik-Kommissionen. In den nachfolgenden regelmäßigen Telefonkonferenzen wurden die technischen und prozessualen Vorbereitungen im Konsensverfahren erarbeitet. Als Telekonferenzsystem wird ein vom BfArM betriebener internetbasierter, gesicherter Konferenzserver genutzt, der neben klassischen Telefon- und Videokonferenzen auch Webpräsentationen und den geschützten Austausch von Dateien erlaubt. Diese Infrastruktur kann auch bei der gemeinsamen Bewertung von Anträgen zur Kommunikation zwischen Bundesoberbehörde und Ethikkommission genutzt werden.

Für die Bearbeitung wurden Standardarbeitsanweisungen (SOPs) für die Bundesoberbehörden und Ethikkommissionen erarbeitet. Für die Antragsteller wird auf den Seiten des Arbeitskreises medizinischer Ethik-Kommissionen und auf den Seiten der Bundesoberbehörden eine Verfahrensanweisung bereitgestellt [4]. Die SOPs bzw. die Verfahrensanweisung werden regelmäßig überprüft und bei Bedarf adaptiert und den jeweils betroffenen Kreisen unverzüglich bereitgestellt.

Verfahrensgrundsätze

Im Pilotverfahren sollen zunächst nur Erstanträge auf Bewertung bzw. Genehmigung klinischer Prüfungen bearbeitet werden. Es können dabei sowohl mono- wie auch multizentrische Anträge bewertet werden. Zurzeit werden Verfahrensprozesse und Arbeitsanweisungen vorbereitet, die auch die Bearbeitung von

T. Sudhop · G. Grass · I. Wessler

Gemeinsames Pilotprojekt von Bundesoberbehörden und Ethikkommissionen zur Umsetzung der EU-Verordnung zu klinischen Prüfungen

Zusammenfassung

Hintergrund. Die Verordnung (EU) Nr. 536/2014 und deren arzneimittelrechtliche nationale Umsetzung werden zukünftig eine enge Zusammenarbeit von Bundesoberbehörden und Ethikkommission bei der Bewertung klinischer Prüfungen von Arzneimitteln am Menschen erforderlich machen. In Vorbereitung darauf wurde ein Pilotprojekt initiiert, in dem anhand aktueller Anträge die zukünftigen Prozesse der Verordnung unter Einhaltung der derzeitigen rechtlichen Vorgaben simuliert werden. Damit soll Antragstellern, Behörden und Ethikkommissionen Gelegenheit gegeben werden, sich mit den neuen Verfahren vertraut zu machen.

Ziel. Ziel der Arbeit war die Untersuchung aller Pilotprojektverfahren des ersten Jahres nach Start des Pilotprojekts Ende 2015.
Material und Methoden. Alle 20 im ersten Jahr abgeschlossenen Pilotprojektverfahren wurden auf Fristenadhärenz und Bewertungsergebnis analysiert.
Ergebnisse. 17 von 20 Verfahren konnten innerhalb der von der EU-Verordnung vorgegebenen Fristen vollständig abgeschlossen werden. In zwei Fällen überzogen die Sponsoren geringgradig die Nachlieferungsfrist. In einem Fall zog der Sponsor den Antrag im Pilotverfahren zurück. Alle 20 Anträge wurden gemeinsam von Bundesbehörde und Ethikkommission bearbeitet und in allen Fällen wurde erfolgreich ein abgestimmter

Assessment Report fristgerecht erstellt. Alle 20 Anträge wurden genehmigt, davon in 5 Fällen unter aufschiebenden Bedingungen.
Diskussion. Die Einhaltung der Fristen durch Bundesoberbehörde und Ethikkommissionen zeigt, dass die im Pilotverfahren etablierten technischen Infrastrukturen und Prozesse grundsätzlich funktionieren. Die Zusammenarbeit zwischen Bundesoberbehörde und Ethikkommissionen war aus Sicht der Beteiligten sehr erfolgreich.

Schlüsselwörter

Klinische Prüfung · Genehmigung · Verordnung (EU) 536/2014 · Ethikkommission · Behörden

Joint pilot project of the German higher federal authorities and ethics committees on implementing the EU Regulation on clinical trials

Abstract

Background. The European Clinical Trials Regulation 536/2014 and the corresponding national legal transitions will require close cooperation between the federal higher authorities and ethics committees in the assessment of clinical trial applications involving medicinal products in humans. In preparation for this, a pilot project was launched to simulate the future processes of the regulation in line with current legal requirements and in order to give applicants, authorities and ethics committees the opportunity to familiarise themselves with the new procedures.
Objectives. The aim of this paper is to examine all pilot project procedures of the first year

since starting the pilot project at the end of 2015.
Materials and Methods. All 20 pilot projects completed in the first year were analysed for adherence to deadlines and results of the assessments.
Results. Within the time limits specified in the EU regulation, 17 of 20 procedures were fully completed. In two cases, the sponsors slightly exceeded the additional delivery period. In one case, the sponsor withdrew the application within the pilot procedure. All 20 applications were processed jointly by the federal authorities and ethics committees, and in all cases a coordinated assessment report was successfully compiled on time. All

20 applications were approved, five of which were subject to suspensive conditions.
Conclusions. Compliance with the deadlines set by federal authorities and ethics committee shows that the technical infrastructures and processes established in the pilot procedure are fully functional. The cooperation between the federal higher authorities and ethics committees was very successful from the perspective of the parties involved.

Keywords

Clinical trial · Authorisation · EU clinical trials regulation · Ethics committee · Competent authority

genehmigungspflichtigen Änderungsanzeigen („amendment“, „substantial modification“) ermöglichen sollen, sofern der Erstantrag bereits im Pilotprojekt genehmigt wurde. Aufgrund abweichender Fristregelungen können Anträge, die gleichzeitig an einem Verfahren nach dem Voluntary Harmonisation Procedure (VHP; [5]) teilnehmen und Anträge, für die eine verkürzte Genehmigungsfrist von 14 Tagen vorgesehen ist, zurzeit im Pilotprojekt nicht gestellt werden (§ 8

Abs. 3 bzw. § 9 Abs. 3 GCP-V). Da der derzeit geltende Rechtsrahmen eingehalten werden muss, kann der Sponsor von der in der EU-Verordnung vorgesehenen Option einer zeitlich getrennten Einreichung der Unterlagen zu Teil I und Teil II gemäß Artikel 11 der 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 durch-

geführt werden. Da die EU-Verordnung derzeit rechtlich noch nicht anwendbar ist, erfolgen die Genehmigung bzw. zustimmende Bewertung auf der Basis von AMG und GCP-V. Damit wird sichergestellt, dass durch die Teilnahme am Pilotprojekt keine rechtlichen Nachteile für die jeweiligen Sponsoren, Behörden und Ethikkommissionen erwachsen. Eine Verletzung der an die EU-Verordnung angelehnten Fristen in einem Pilotprojektverfahren durch einen teilneh-

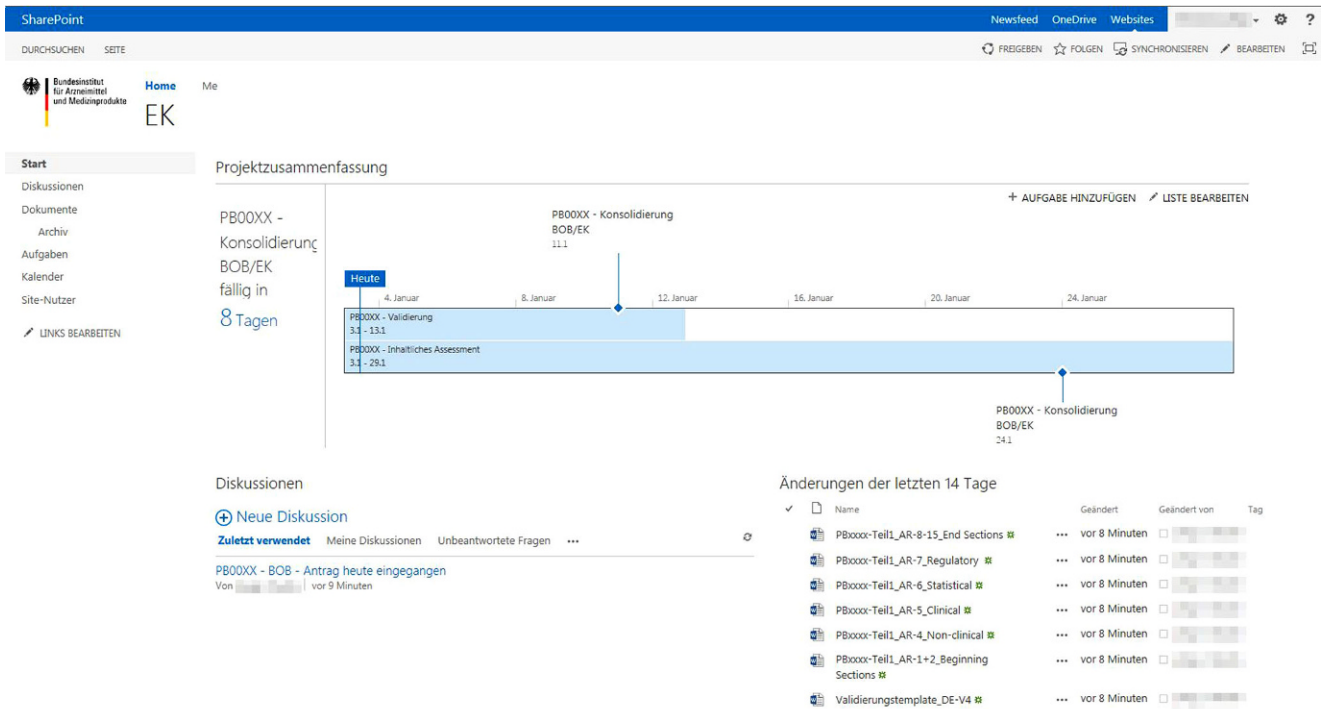


Abb. 1 ▲ Internetbasiertes Portal (Microsoft® SharePoint, Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) zur Fristenkontrolle und gemeinsamen Bearbeitung von Assessment Reports durch die jeweils zuständige Bundesoberbehörde und Ethikkommission im Rahmen des Pilotprojekts

menden Sponsor führt daher nicht zu einer impliziten Rücknahme seines Genehmigungsantrags. Umgekehrt führt eine Verletzung der Fristen der EU-Verordnung durch die zuständige Bundesoberbehörde oder Ethikkommission nicht zu einer Genehmigungsfiktion, es sei denn, dass diese auch auf der Basis der aktuellen Rechtslage tatsächlich eingetreten ist.

Da die Antragstellung im Pilotverfahren entsprechend der aktuell gültigen Rechtslage erfolgen muss, konnte eine ausschließlich elektronische Antragstellung, z. B. per E-Mail oder Webportal, derzeit nicht ermöglicht werden. Die Antragstellung muss gemäß § 7 GCP-V bei Bundesoberbehörden und Ethikkommissionen getrennt in schriftlicher Form erfolgen. Antrag und Unterlagen sind zusätzlich parallel auf einem elektronischen Datenträger einzureichen. Die weitere Korrespondenz zwischen Antragsteller und zuständiger Behörde bzw. Ethikkommission erfolgt jedoch per E-Mail, sodass der zeitliche Ablauf der Kommunikation dem Verfahren entspricht, wie es zukünftig über das EU-Portal erfolgen wird. Der Antragstel-

ler muss sich im Begleitschreiben zum Antrag mit der unverschlüsselten Kommunikation via E-Mail einverstanden erklären. Zur Wahrung verwaltungsrechtlicher Vorschriften wird der Bescheid zur abschließenden Bewertung bzw. Genehmigung jedoch zusätzlich in Schriftform übermittelt. Die Nachreichung von Unterlagen kann durch den Antragsteller via E-Mail erfolgen. Es ist jedoch auch eine gesicherte Übermittlung über das von der Europäischen Arzneimittelagentur bereitgestellte Eudralink-Portal [6] möglich, sofern der Antragsteller über eine entsprechende Zugangsberechtigung verfügt.

Um sicherzustellen, dass alle an einem Pilotverfahren beteiligten Parteien teilnehmen können und die Fristen kontrolliert gestartet werden können, ist ein Letter-of-Intent-Verfahren vorgeschaltet. Mit einer schriftlichen Absichtserklärung beantragt der Sponsor 2 Wochen vor der eigentlichen Antragstellung unter Angabe des exakten Datums der Einreichung der jeweils zuständigen Bundesoberbehörde und Ethikkommission die Bewertung eines Antrags im Pilotverfahren. Innerhalb

von 7 Tagen bestätigen Bundesoberbehörde und Ethikkommission den vorgesehenen Starttermin des Verfahrens oder teilen dem Sponsor unter Angaben von Gründen die Nichtannahme seines Antrages für das Pilotverfahren mit. Im letzteren Fall kann der Antrag außerhalb des Pilotverfahrens regulär eingereicht werden.

Die Validierung und Bewertung eines Antrags im Pilotverfahren zu den Inhalten des Teils I des Antrags erfolgt gemeinsam durch die zuständige Bundesoberbehörde und Ethikkommission. Die Verfahrensführung wird von der zuständigen Bundesoberbehörde in enger Abstimmung mit der jeweils zuständigen Ethikkommission vorgenommen. Die Validierung zu Teil I erfolgt standardisiert anhand eines Validierungstemplates auf der Basis der gemäß § 7 GCP-V einzureichenden Unterlagen, wobei ausschließlich eine Sichtung auf Vollständigkeit der einzureichenden Unterlagen vorgenommen wird. Die inhaltliche Prüfung findet ausschließlich in der nachfolgenden inhaltlichen Bewertungsphase des Antragsdossiers statt. Im Gegensatz zur zukünftigen Validie-

Tab. 2 Liste der am Pilotprojekt teilnehmenden Ethikkommissionen (Stand: 2. Januar 2017)

Bezeichnung	E-Mail-Kontakt
Ethik-Kommission bei der Landesärztekammer Baden-Württemberg	Ethikkommission@laek-bw.de
Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn	Ethik@uni-bonn.de
Ethik-Kommission der Bayerischen Landesärztekammer	Ethikkommission@blaek.de
Ethik-Kommission des Landes Berlin	Ethik-kommission@lageso.berlin.de
Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Ruhr-Universität Bochum	Ethik@rub.de
Ethikkommission an der TU Dresden	Ethikkommission@mailbox.tu-dresden.de
Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	Ethikkommission-AMG@med.uni-duesseldorf.de
Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen	Ethikkommission@uk-essen.de
Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg	Ethikkommission@fau.de
Ethik-Kommission des Fachbereichs Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt	Ethikkommission@kgu.de
Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg	Ethik-kommission@uk-halle.de
Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg	Ethik@aekhh.de
Ethikkommission I der Medizinischen Fakultät Heidelberg	Ethikkommission-I@med.uni-heidelberg.de
Ethik-Kommission der Landesärztekammer Hessen	Ethikkommission@laekh.de
Ethik-Kommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena an der Medizinischen Fakultät	Ethikkommission@med.uni-jena.de
Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel	Ethikkomm@email.uni-kiel.de
Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln	ek-med@uni-koeln.de
Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig	Ethik@medizin.uni-leipzig.de
Ethikkommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg	Ethikkommission@ovgu.de
Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians Universität München	Ethikkommission@med.uni-muenchen.de
Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München	Ethikkommission@mri.tum.de
Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein	Ethik@aekno.de
Ethikkommission der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg	med.ethikkommission@uni-oldenburg.de
Ethikkommission an der Universität Regensburg	Ethikkommission@ur.de
Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz	Ethik-kommission@laek-rlp.de
Ethikkommission bei der Ärztekammer des Saarlandes	Ethikkommission@aeksaar.de
Ethikkommission der Sächsischen Landesärztekammer	Ethik@slaek.de
Ethik-Kommission des Landes Sachsen-Anhalt beim Landesamt für Verbraucherschutz Sachsen-Anhalt	ek@lav.ms.sachsen-anhalt.de
Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität und am Universitätsklinikum Tübingen	Ethik.kommission@med.uni-tuebingen.de
Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster	Ethik-kommission@aekwl.de
Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg	Ethikkommission@uni-wuerzburg.de

rungsphase, wie sie die EU-Verordnung vorsieht, die der Bewertungsphase immer zeitlich vollständig vorgeschaltet ist, erfordert die derzeitige Rechtslage, dass bei Eingang eines unmittelbar ordnungsgemäß gestellten Antrags keine gesonderte Validierungsphase vorgeschaltet ist. In solchen Fällen startet die Frist für die Bewertungsphase unmittelbar mit dem Eingang des ordnungsgemäßen Antrags. Dieser Besonderheit wurde durch Verkürzung der internen Bewertungsfrist Sorge getragen, sodass sichergestellt ist,

dass die derzeit gültige 30- bzw. 60-Tage-Frist nicht überschritten wird.

Nach erfolgreicher Validierung wird der Antrag durch die zuständige Bundesoberbehörde und Ethikkommission inhaltlich mit Hilfe eines Bewertungsberichts (Assessment Report) bewertet. Die Bewertung zu den Aspekten des Teils I des Antrags erfolgt dabei gemeinsam, zu Teil II ausschließlich durch die zuständige Ethikkommission unter Berücksichtigung möglicher Stellungnahmen der beteiligten Ethikkommissionen. Sofern Mängelschreiben oder Nachforderungen

zu Teil I erforderlich sind, werden diese aus rechtlichen Gründen getrennt – aber soweit möglich inhaltsgleich – von Bundesoberbehörde und Ethikkommission versendet. Ausgenommen von der gemeinsamen Bewertung zu Teil I sind pharmazeutische Qualitätsunterlagen zu den Prüfpräparaten (Chemistry, Manufacturing and Control, CMC). CMC-Aspekte werden ausschließlich von der zuständigen Bundesoberbehörde bewertet. Nachfragen und Bewertungen zu CMC-Aspekten werden der Ethikkommission daher auch nicht zur Kenntnis

gebracht. Gleiches gilt auch für Nachlieferungen und Fragenbeantwortung diesbezüglich durch den Sponsor.

Technische Vorbereitungen

Die gemeinsame Bearbeitung des Bewertungsberichts erfordert eine enge Abstimmung zwischen zuständiger Bundesoberbehörde und Ethikkommission. Diese muss vor dem Hintergrund der engen zeitlichen Fristen besonders zeitnah erfolgen. Um die zeitgleiche gemeinsame Bearbeitung eines Berichtsentwurfs zu ermöglichen, wurde vom BfArM mittels eines Microsoft® SharePoint-Server ein zugangsgeschützter Bearbeitungsbereich geschaffen. Für jede klinische Prüfung wird sichergestellt, dass nur die jeweils zuständige Behörde und die zuständige Ethikkommission Zugang erhalten. Über die gemeinsame Bearbeitung des Berichtsentwurfs in Echtzeit ist hier eine Übersicht zur Verfahrens- und Fristkontrolle implementiert (▣ Abb. 1); auch der Austausch weiterer Dokumente zwischen Ethikkommission und Bundesoberbehörde ist hierüber möglich.

Voraussetzungen von Seiten der Ethikkommissionen

Um an dem Pilotprojekt teilzunehmen, mussten die Ethikkommissionen folgenden Voraussetzungen erfüllen:

1. Bereitschaft zur Bearbeitung der Anträge zusammen mit der zuständigen Bundesoberbehörde auf einem elektronischen Kommunikationstool (Microsoft SharePoint-Server),
2. Bereitschaft zur Abgabe von Bewertungsergebnissen in den von der EU-Verordnung vorgegebenen verkürzten Zeitfristen mittels sog. Assessment Report Teil I,
3. Sicherstellung zeitlich ausreichender Sitzungsfrequenzen (mindestens 14-tägig),
4. fester Ansprechpartner im Laufe eines Verfahrens,
5. gute Kenntnisse über die Verfahrensweise der EU-Verordnung im Rahmen des Pilotprojektes,
6. Bereitschaft, identifizierte Mängel einer beantragten klinischen Prüfung als „grounds of non acceptance“

(GNA) zu klassifizieren und entsprechende Bedenken als Fragen an den Sponsor zu adressieren,

7. gute englische Sprachkenntnisse (Fachenglisch).

Die Zahl der am Pilotprojekt teilnehmenden Ethikkommissionen hat sich von initial 14 auf aktuell 31 erhöht (▣ Tab. 2). Die teilnehmenden Ethikkommissionen sind auf den Internetseiten des Arbeitskreises medizinischer Ethik-Kommissionen und der Bundesoberbehörden mit den jeweiligen Kontaktdaten tagesaktuell veröffentlicht.

Assessment Reports

Im Vorgriff auf die EU-Verordnung erstellen Bundesoberbehörde und Ethikkommission zu jedem Pilotverfahren einen Assessment Report. Für die Bewertung der Unterlagen zu Teil I des Antrags kommt dabei das von der Clinical Trials Facilitation Group (CTFG), einem Fachgremium der nationalen europäischen Zulassungsbehörden, erstellte VHP-Template in der jeweils aktuellsten Fassung zur Anwendung. Dieses Template wurde mehrfach von Seiten der CTFG, zuletzt im Rahmen der Vorbereitungen des EU-Portals auch unter Einbeziehung von Ethikkommissionen, überarbeitet. Für die Bewertung des Teil II eines Antragsdossiers wurde unlängst durch eine Unterarbeitsgruppe der EU Portal Experts Group an der EMA unter deutscher Leitung ein inzwischen finalisierter Entwurf für ein Assessment Report Template erstellt. Auch wenn dieser für die Zusammenarbeit von Ethikkommission und Bundesoberbehörde derzeit nicht relevant ist, wird dieser ab Januar 2017 ebenfalls im Pilotverfahren erprobt, sodass Erfahrungen hieraus in den europäischen Abstimmungsprozess für dieses Template einfließen können.

Erfahrungen aus den ersten 20 Verfahren

Mit Stand 31.12.2016 konnten 20 Pilotprojektverfahren über einen Zeitraum von 12 Monaten abgeschlossen werden. Die überwiegende Anzahl der am Pilotprojekt teilnehmenden Sponsoren wa-

ren pharmazeutische Unternehmen, nur 3 Anträge wurden von nichtkommerziellen Sponsoren gestellt, davon 2 universitäre Einrichtungen und ein Kompetenznetzwerk. Bei allen Anträgen war das BfArM zuständige Bundesoberbehörde. Bei den Ethikkommissionen waren eine Kommissionen bereits viermal und eine weitere dreimal als zuständige Ethikkommission beteiligt, alle anderen bisher involvierten Kommissionen hatten jeweils nur ein Verfahren als zuständige Ethikkommission zu betreuen.

▣ Abb. 2 zeigt eine Übersicht zur Verfahrensdauer und Fristenadhärenz seitens der Antragsteller, der Bundesoberbehörde und der Ethikkommissionen. Bei allen Verfahren wurde die Frist von 10 Tagen zur Erstvalidierung durch die Bundesoberbehörde und die zuständige Ethikkommission eingehalten. In 3 Verfahren mussten unvollständige Erstanträge durch die Sponsoren ergänzt werden, was die Verfahrensdauer zwischen 7 und 13 Tagen verlängerte (▣ Abb. 2, Verfahren PB 0008, PB 0009 und PB 0020). Die hierfür vorgesehene Frist für die Nachlieferung wurde in allen Fällen eingehalten. In allen Verfahren wurden inhaltliche Mängel festgestellt und entsprechende Einwände erhoben. Die dafür maximal vorgesehene Zeit von 26 Tagen, in der auch der Assessment Report zu erstellen war, wurde in keinem Verfahren vollständig ausgeschöpft. Die für die Beseitigung von Mängeln bzw. Nachlieferung von Informationen/Dokumenten vorgesehene Frist von 12 Tagen wurde in fast allen Fällen durch die Sponsoren eingehalten. Nur in 2 Verfahren (▣ Abb. 2, PB 0013 und PB 0014) wurde die Mängelbeseitigungsfrist durch die Sponsoren geringfügig überschritten. Da dies nach der EU-Verordnung als Rücknahme des Antrags gewertet würde, wurden die Verfahren in der Pilotprojektstatistik als „durch Rücknahme“ beendet geführt, tatsächlich aber regulär weitergeführt, da die derzeitigen Rechtsvorschriften zu beachten waren. Auch in diesen Fällen konnten die Verfahren mit einer Genehmigung abgeschlossen werden. Alle Nachlieferungen auf inhaltliche Einwände wurden fristgerecht durch die Bundesoberbehörde und die jeweilige

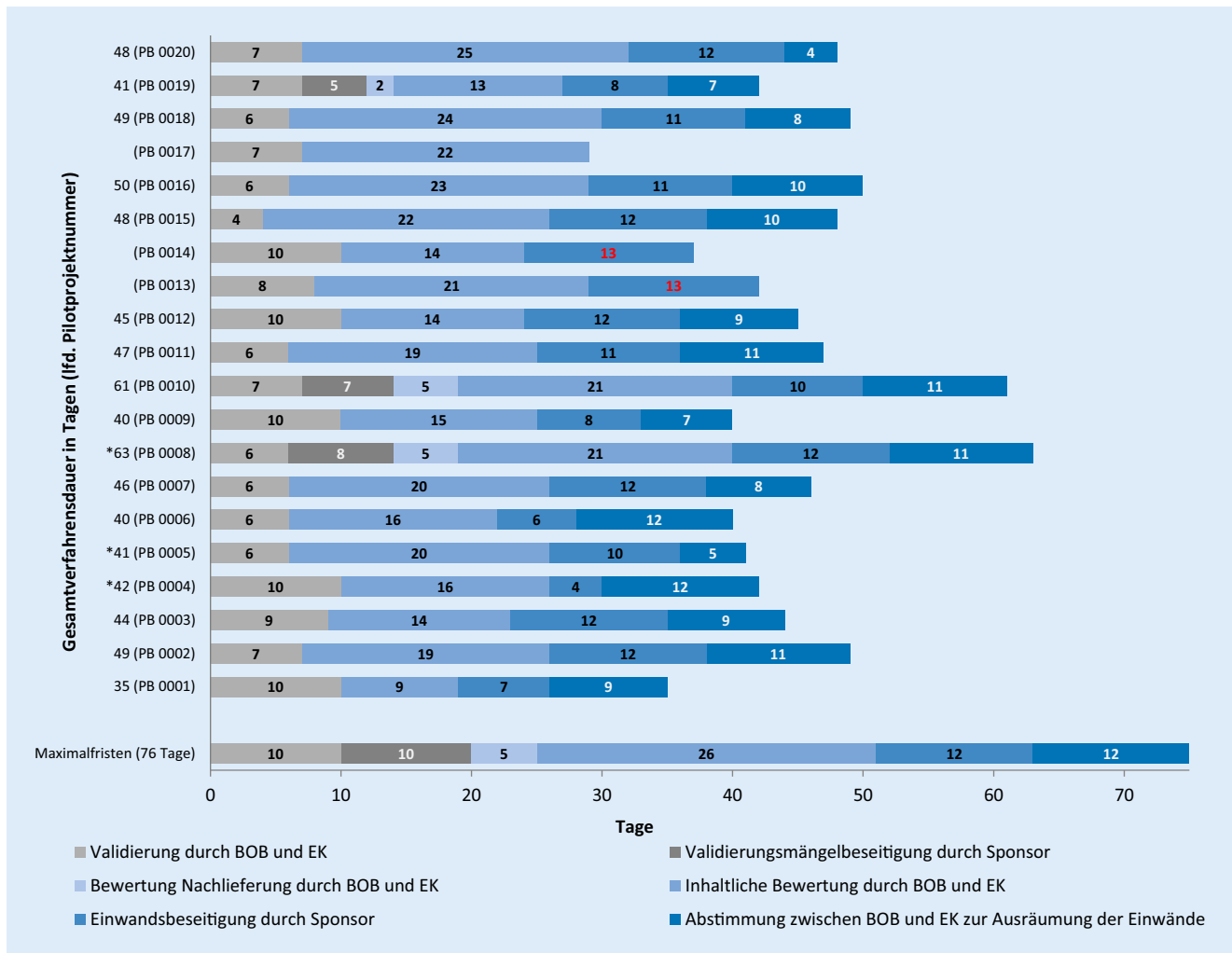


Abb. 2 ▲ Gesamtbearbeitungsdauer und Dauer der einzelnen Verfahrensabschnitte getrennt für Antragsteller, Bundesoberbehörde (BOB) und Ethikkommissionen (EK) aller in 2016 beendeten Pilotprojektverfahren. *Obere Balken:* Dauer der einzelnen Verfahrensabschnitte der Verfahren PB 0001 bis PB 0020. *Unterer Balken:* Maximalfristen für die einzelnen Verfahrensabschnitte. *Stern* nichtkommerzielle Sponsoren

Ethikkommission beurteilt. In einem Verfahren (PB 0017) zog der Antragsteller im noch laufenden Verfahren nach Übermittlung der inhaltlichen Einwände den Antrag aus dem Pilotprojekt zurück und bat um reguläre Fortführung außerhalb des Pilotprojekts.

Alle restlichen Verfahren endeten bezüglich der Inhalte des Teils I des Dossiers mit einer zustimmenden Bewertung bzw. einer Genehmigung der beantragten klinischen Prüfung. Jedoch wurden in 5 Fällen die zustimmende Bewertung bzw. Genehmigung an den Eintritt aufschiebender Bedingungen geknüpft. Gemäß Artikel 8 Absatz 1 der EU-Verordnung darf die Genehmigung einer klinischen Prüfung nur dann unter Auf-

lagen erfolgen, wenn die Auflagen ihrer Art wegen zum Zeitpunkt der Genehmigung nicht erfüllt werden können. Dies ist für aufschiebende Bedingungen von ihrem Charakter her nicht zutreffend, sodass davon ausgegangen werden muss, dass entsprechend der EU-Verordnung in diesen Fällen die Genehmigung zu versagen gewesen wäre. Da Ethikkommissionen und Bundesoberbehörden aber an das derzeit noch geltende Recht und bezüglich der Bescheidung auch an die Verwaltungsverfahrensgesetze des Bundes bzw. der Länder gebunden sind, musste als milderes Mittel die Genehmigung bzw. zustimmende Bewertung *unter Bedingungen* anstelle einer Versagung gewählt werden. Nur 3

der 20 bisher im Pilotprojekt bearbeiteten Anträge wurden von nichtkommerziellen Sponsoren eingereicht. Bezüglich der Fristenadhärenz zeigten sich dabei keine wesentlichen Unterschiede zu kommerziellen Sponsoren.

Im Rahmen der gemeinsamen Bearbeitung kamen Bundesoberbehörde und zuständige Ethikkommission bei den grundlegenden Fragen zur Nutzen-Risiko-Bewertung für den einzelnen Studienteilnehmer wie auch zur möglichen Bedeutung für die Heilkunde bisher immer zu vergleichbaren Bewertungsergebnissen. Somit konnte der inhaltliche Mängelbescheid auch immer im Konsens beider Einrichtungen finalisiert werden. In keinem Verfahren wurden von Bun-

desoberbehörde und Ethikkommission auch im abschließenden Bescheid bisher gegensätzliche Schlussfolgerungen vertreten.

Schlussfolgerungen und Ausblick

Im Jahr 2015 wurden bei den Bundesoberbehörden insgesamt 1133 Anträge auf Genehmigung einer klinischen Arzneimittelprüfung gestellt [7, 8]. Ähnliche Zahlen sind auch für das Jahr 2016 zu erwarten. Demgegenüber war die Anzahl der Verfahren im Pilotprojekt mit 20 abgeschlossenen Verfahren eher gering. Auch wenn zunächst die parallele Bearbeitung von Anträgen im Pilotverfahren ausgeschlossen war, wurde diese Restriktion nach dem ersten abgeschlossenen Verfahren bereits aufgegeben. Insofern bleibt die Inanspruchnahme des Pilotverfahrens derzeit noch hinter den Erwartungen der Initiatoren zurück. Hierfür kann der Umstand, dass eine gleichzeitige Bearbeitung im VHP und im Pilotprojekt derzeit noch ausgeschlossen ist, nur zu einem geringen Teil verantwortlich gemacht werden, zumal im Durchschnitt der letzten 5 Jahre lediglich ca. 150 VHP-Verfahren pro Jahr durchgeführt wurden [9], davon auch nur ein Teil unter deutscher Beteiligung. Es darf vermutet werden, dass Sponsoren derzeit nur solche Vorhaben in das Pilotprojekt einbringen, bei denen nur geringfügige oder keine Modifizierungsanforderungen seitens der Bundesoberbehörden und Ethikkommissionen erwartet werden, da anderenfalls die Frist von 12 Tagen zur inhaltlichen Mängelbehebung aus Sicht der Sponsoren derzeit (noch) nicht eingehalten werden kann. Gerade bei der von kommerziellen Sponsoren noch aktuell praktizierten Aufgabenteilung zwischen Sponsor, seinem gesetzlichen Vertreter in der EU und eventuellen weiteren externen Bevollmächtigten (CROs) und der hiermit verbunden zeitaufwendigen Kommunikation, dürfte dies die Anzahl in Frage kommender Projekte stark eingeschränkt haben. Auch wenn die konsequente Einhaltung der Fristen durch Bundesoberbehörde und Ethikkommission ein positives Bild zeichnet, steht somit ein „Stresstest“ unter einer ent-

sprechenden mengenmäßigen Belastung noch aus. Aufgrund der bislang noch geringen Anzahl von Verfahren im Pilotprojekt konnte auch noch nicht jeder an dem Pilotprojekt beteiligten Ethikkommission die Gelegenheit gegeben werden, die Verfahren als zuständige Ethikkommission durchzuführen. Da die Antragstellung im Pilotverfahren für den Sponsor selbst im Falle des Scheiterns als Pilotprojekt gegenüber dem derzeitigen Standardverfahren nicht mit faktischen Nachteilen verbunden ist, ist damit zu rechnen, dass mit zunehmender Vorbereitung auf die zukünftigen Abläufe seitens der Sponsoren die Inanspruchnahme des Pilotprojekts steigen wird.

Die Einhaltung der Fristen durch Bundesoberbehörde und Ethikkommissionen zeigt, dass die im Pilotverfahren etablierten technischen Infrastrukturen und Prozesse grundsätzlich funktionieren. Darüber hinaus kann aber auch festgehalten werden, dass die Zusammenarbeit zwischen Bundesoberbehörde und Ethikkommissionen auch inhaltlich als fruchtbar wahrgenommen wird. Die gemeinsame Diskussion von Anträgen hat dazu beigetragen, dass auch über das Pilotverfahren hinausweisende Fragen diskutiert und gemeinsame Standpunkte hierzu erarbeitet werden.

Die Anzahl von Anträgen bewertungspflichtiger Änderungen ist etwa viermal höher als die Anzahl von Erstanträgen [10]. Die kürzeren Bearbeitungszeiten und die hohe Anzahl wird eine besondere Herausforderung für die Implementation dieser Antragsform im Pilotprojekt darstellen. Auch die gemeinsame Beurteilung von Jahresicherheitsberichten ist ein Aspekt, der bislang noch nicht im Pilotverfahren etabliert ist, für die zukünftige Bearbeitung jedoch erprobt werden muss. Bislang bietet nur das VHP die Möglichkeit, die Zusammenarbeit auf europäischer Ebene zu erproben. Eine Erweiterung des Pilotprojekts in Hinblick auf eine europäische Zusammenarbeit sollte daher angedacht werden. Allerdings kommen hier nur Mitgliedstaaten in Frage, deren aktuelle Rechtslage bzgl. der Verfahrensweise und Fristengestaltung weitgehend identisch mit der in Deutschland ist.

Korrespondenzadresse

Dr. med. G. Grass

Geschäftsstelle der Ethikkommission,
Medizinische Fakultät der Universität zu Köln
Kerpener Str. 62, 50937 Köln, Deutschland
guido.grass@uni-koeln.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. T. Sudhop, G. Grass und I. Wessler geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht. Gemeinsames Pilotprojekt von Bundesoberbehörden und Ethikkommissionen zur Umsetzung der EU-Verordnung zu klinischen Prüfungen.

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

Literatur

1. 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. Viertes Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 20. Dezember 2016 (BGBl. I S. 3048)
3. GCP-Verordnung (GCP-V) vom 9. August 2004 (BGBl. I S. 2081), die zuletzt durch Artikel 8 des Gesetzes vom 19. Oktober 2012 (BGBl. I S. 2192) geändert worden ist.
4. BfArM (2015) Gemeinsames Pilotprojekt von Bundesoberbehörden und Ethikkommissionen 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. <http://www.ak-med-ethik-komm.de/documents/Leitfaden-Pilotprojekt.pdf>. Zugegriffen: 2. Jan. 2017 (Leitfaden für teilnehmende Sponsoren)
5. Clinical Trials Facilitation Group (2016) Guidance document for sponsors for a Voluntary Harmonisation Procedure (VHP) for the assessment of multinational Clinical Trial Applications. http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/2016_06_CTFG_VHP_guidance_for_sponsor_v4.pdf. Zugegriffen: 2. Jan. 2017
6. EMA (2016) Eudralink. <https://eudralink.ema.europa.eu>. Zugegriffen: 2. Jan. 2017
7. BfArM (2016) Statistik: Anträge auf Genehmigung einer Klinischen Prüfung. Antragseingang pro Jahr. http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/klinPr/klin_prf_genehm/Statistik.html. Zugegriffen: 2. Jan. 2017
8. Paul-Ehrlich-Institut (2016) Überblick über die Bearbeitungsstatistik der Anträge auf klinische Prüfung. <http://www.pei.de/DE/infos/pu/genehmigung-klinische-pruefung/bearbeitungsstatistik-antraege/ueberblick/ueberblick-statistik-node.html>. Zugegriffen: 2. Jan. 2017
9. VHP coordinators of the Paul-Ehrlich-Institute for the HMAs Clinical Trials Facilitation Group (2016) Results of the voluntary harmonisation procedure 2009–2015. <http://www.pei.de/>

-
- [SharedDocs/Downloads/EN/pu/clinical-trials/results-vhp-procedure.pdf](#). Zugegriffen: 2. Jan. 2017
10. Paul-Ehrlich-Institut (2016) Verfahren der Änderung der Genehmigung klinischer Prüfungen (August 2004 bis 2015). <http://www.pei.de/DE/infos/pu/genehmigung-klinische-pruefung/bearbeitungsstatistik-antraege/ueberblick/ueberblick-statistik-node.html#doc3257640bodyText5>. Zugegriffen: 2. Jan. 2017