

Bundesgesundheitsbl 2023 · 66:28–37
<https://doi.org/10.1007/s00103-022-03625-9>
 Eingegangen: 12. Juli 2022
 Angenommen: 7. November 2022
 Online publiziert: 30. November 2022
 © Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil
 von Springer Nature 2022



Doris Katharina Henn¹ · Thorsten Ruppert²

¹ AstraZeneca GmbH, Hamburg, Deutschland

² Verband Forschender Pharmaunternehmen e. V. (vfa), Berlin, Deutschland

Das neue Genehmigungsverfahren für klinische Arzneimittelprüfungen in der Europäischen Union – Herausforderungen für die pharmazeutische Industrie in Deutschland

Einleitung

Klinische Prüfungen sind während der Entwicklung von Arzneimitteln und in ihrem gesamten Lebenszyklus wichtig, u. a. um deren Sicherheit zu bewerten, Dosierungsschemata für bestimmte Patientengruppen und Arzneimittelkombinationen festzulegen oder deren Indikationen und Kontraindikationen zu erweitern; sie sind damit ein wichtiger Erfolgsfaktor für die in Europa tätigen forschenden Pharmaunternehmen. Die EU-Verordnung über klinische Prüfungen 536/2014 (EU Clinical Trials Regulation – EU-CTR; [1]) harmonisiert die Beantragung und Genehmigung klinischer Prüfungen über die Einrichtung eines neuen Informationssystems für klinische Prüfungen (Clinical Trials Information System – kurz: CTIS; [2]).

Bei CTIS handelt es sich um ein zentrales Portal sowie eine Datenbank, die von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) in Zusammenarbeit mit der Europäischen Kommission und den EU-Mitgliedstaaten entwickelt wurde und gepflegt wird. Ein Teil des Informationssystems wird infolge neuer Transparenzvorschriften der Öffentlichkeit zugänglich gemacht. CTIS ist aber auch der Grund, warum die EU-CTR

erst seit dem 31.01.2022 zur Anwendung kommt. Eigentlich war diese bereits für Mai 2016 geplant. Bei der Aufstellung von CTIS haben sich aber auf vielen Ebenen Herausforderungen gezeigt und insgesamt ist CTIS aktuell nur als „minimal viable product“ (minimal nutzbares Produkt) verfügbar, was zusätzliche Herausforderungen für die Sponsoren, aber auch die Mitgliedstaaten mit sich bringt – z. B. die fehlende Nutzerfreundlichkeit des Systems oder viele Behelfslösungen (Workarounds) zur Umgehung von Programmierungsmängeln.

Die EU-CTR stellt sicher, dass pro Studie *ein* zentraler Antrag genügt. Dieser wird durch den Sponsor über das Online-Portal CTIS eingereicht zusammen mit der Angabe der EU-Länder, aus denen Kliniken oder Praxen als Studienzentren mitwirken sollen. Die weitere Bearbeitung des Antrags findet bei den Arzneimittelbehörden der beteiligten Länder und den landesspezifischen Ethikkommissionen über dieses Portal statt. Dabei wird das Verfahren in Teilen von der Arzneimittelbehörde eines der vorgesehenen EU-Mitgliedstaaten koordiniert – dem sogenannten berichterstattenden Mitgliedstaat. Der Studiensponsor bekommt schließlich in CTIS eine Gesamtbewertung zurück, in der Anfor-

derungen für eine Erweiterung und Änderung des Studienplans enthalten sein können und an der alle beteiligten Mitgliedstaaten mitgewirkt haben.

Mit dem neuen Verfahren soll es einfacher werden, eine Studie in mehreren EU-Ländern gleichzeitig zu beantragen. Dabei kommt aber den nationalen Systemen für die Bearbeitung der Anträge durch Behörden und Ethikkommissionen eine besondere Bedeutung zu. Deutschland hat bereits 2016 sein Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG; [3]) im Hinblick auf die EU-CTR angepasst. Auch wurde seit 2015 in einem Pilotverfahren getestet, wie die Bundesoberbehörden und die Ethikkommissionen bei den Anträgen zusammenarbeiten können.

Auch wenn die Pilotphase die Chance für Sponsoren, Ethikkommissionen und Bundesoberbehörden in Deutschland geboten hat, sich auf das neue System vorzubereiten, bleiben für alle Beteiligten viele Herausforderungen bestehen. Durch die Beteiligung der anderen Mitgliedstaaten können sich zusätzliche und bisher noch nicht identifizierbare Probleme ergeben. So muss die Erfahrung der Antragsstellenden mit dem neuen System nicht nur auf nationaler Ebene, sondern auch mit dem Verfahren auf EU-Ebene systema-

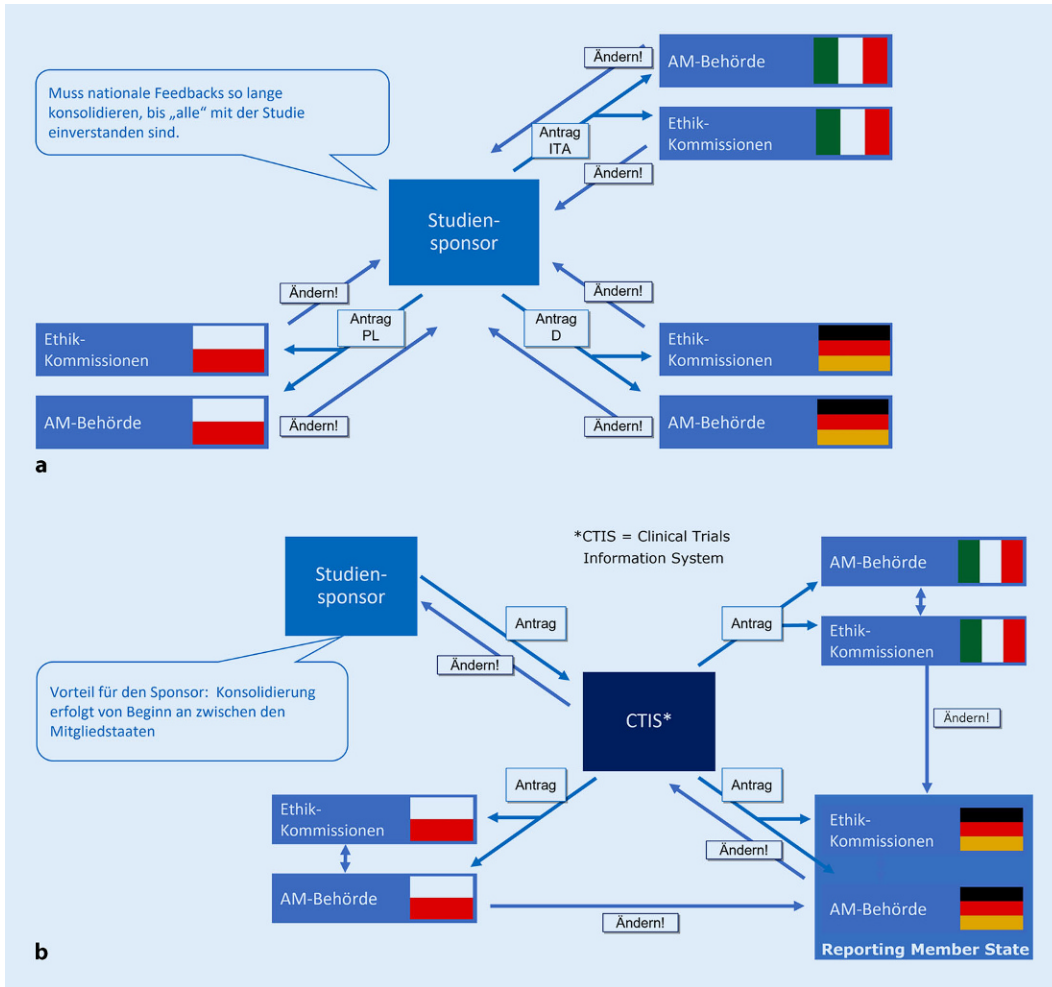


Abb. 1 ◀ Vergleich des alten und des neuen Verfahrens zur Genehmigung klinischer Prüfungen von Arzneimitteln aus Sicht des Antragsstellers. Altes Verfahren: auf Basis des Arzneimittelgesetzes (AMG) nach den Vorgaben der EU-Richtlinie 2001/20/EG [4]; neues Verfahren: auf Basis der Vorgaben der EU-Verordnung 536/2014 [1]. Abbildung mit freundlicher Genehmigung © Verband Forschender Pharmaunternehmen e. V. (vfa). a Altes Verfahren nach EU-Direktive 2001/20/EG; b neues Verfahren nach EU-Ordnung 536/2014. AM-Behörde Arzneimittelbehörde

tisch erfasst werden und Hilfestellung bei Problemen mit dem neuen System angeboten werden.

Erste Erfahrungen aus der Antragstellung zeigen, dass es noch einige gravierende Probleme mit CTIS gibt und dass auf nationaler Ebene in Deutschland weiterer Anpassungsbedarf besteht. Es ist wichtig, dass Deutschland diese Probleme angeht, um weiterhin wettbewerbsfähig zu bleiben.

Warum ist die EU-CTR wichtig für industrielle Sponsoren?

Die EU-CTR ändert den Ablauf des Genehmigungsverfahrens bei klinischen Prüfungen grundlegend. Das Verfahren zur Einreichung eines Antragsdossiers wird vereinfacht, da eine mehrfache Einreichung weitgehend identischer Informationen vermieden und durch die Einreichung eines einzigen Antragsdos-

siers ersetzt wird, das über ein zentrales Einreichungsportal an alle beteiligten Mitgliedstaaten übermittelt wird. Damit muss ein Antragsteller nicht mehr wie im Verfahren nach der alten Richtlinie 2001/20/EG [4] in den beteiligten Mitgliedstaaten getrennt einreichen. Das hatte zu Problemen geführt, weil die Mitgliedstaaten mit unterschiedlichen Fristen arbeiteten und so bei ggf. bereits genehmigtem Antrag in einem Land wegen Änderungswünschen aus einem anderen Mitgliedstaat der genehmigte Antrag nochmals angepasst werden musste. Das erschwerte die Umsetzung eines einheitlichen Prüfplans in der EU. **Abb. 1** zeigt die Unterschiede zwischen dem alten und dem neuen Verfahren auf.

Durch das neue Verfahren nach der EU-CTR werden übergreifende Aspekte, wie z. B. Prüfplan, Risiken und Nachteile für die Studienteilnehmenden, Herstel-

lung/Import der Prüfpräparate, Kennzeichnung oder Prüferinformationen, in Teil I des Antrages gemeinsam in allen beteiligten Ländern genehmigt. Nur die nationalen Aspekte, wie z. B. die Anforderungen an Aufklärung und Einwilligung, Entlohnung/Entschädigung der Prüfer und Studienteilnehmenden oder Datenschutzaspekte, werden für Teil II des Antrages lokal in den Mitgliedstaaten geprüft. Am Ende erhält der Antragsteller eine Genehmigung für Teil I und II und (wahrscheinlich) auch für alle EU-Mitgliedstaaten, die für eine Teilnahme vorgesehen sind. Das soll die Durchführung klinischer Prüfungen in der EU erleichtern und die Wettbewerbsfähigkeit Europas gegenüber anderen internationalen Studienstandorten verbessern.

Die zeitlichen Vorgaben der EU-CTR (**Abb. 2**) sind für alle Beteiligten deutlich kürzer als beim bisherigen Genehmigungsverfahren, z. B. in Deutschland.

Bundesgesundheitsbl 2023 · 66:28–37 <https://doi.org/10.1007/s00103-022-03625-9>
© Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2022

D. K. Henn · T. Ruppert

Das neue Genehmigungsverfahren für klinische Arzneimittelprüfungen in der Europäischen Union – Herausforderungen für die pharmazeutische Industrie in Deutschland

Zusammenfassung

Der 27.05.2014 war ein bedeutendes Datum für klinische Prüfungen in der Europäischen Union (EU). Seit diesem Tag kommt die EU-Verordnung über klinische Prüfungen 536/2014 (EU Clinical Trials Regulation – EU-CTR) offiziell zur Anwendung. Die neue EU-CTR ersetzt die EU-Richtlinie 2001/20/EG und reformiert grundlegend die Art und Weise der Beantragung und Durchführung von klinischen Prüfungen in Europa. Für Sponsoren klinischer Prüfungen, die zuständigen Genehmigungsbehörden, die Ethikkommissionen und alle EU-Mitgliedstaaten bringt sie tiefgreifende Veränderungen mit sich. Allerdings hat es bis zur Anwendung der Neuregelung lange gedauert, da die Aufstellung des neuen Informationssystems für klinische Prüfungen

(Clinical Trials Information System – CTIS) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) einige Zeit in Anspruch genommen hat. Sie konnte entgegen den Erwartungen nicht 2016 abgeschlossen werden, sondern erst mit einer Mitteilung der EMA vom 31.07.2021. Insgesamt ist der Standort Deutschland gut auf die neue Verordnung vorbereitet. Das deutsche Arzneimittelgesetz (AMG) wurde frühzeitig angepasst, Behörden und Ethikkommissionen haben die Zusammenarbeit im Rahmen einer Pilotphase von 2015 bis 2021 geprüft und gezeigt, dass die Kooperation in Deutschland bei der Bewertung von Anträgen gut funktioniert. Erste Erfahrungen aus der Antragstellung zeigen aber, dass es einige grundlegende

Probleme mit CTIS gibt und dass auch auf nationaler Ebene in Deutschland weiterer Anpassungsbedarf besteht. Dazu zählt z. B. die Einbindung der Genehmigung beim Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) oder die Harmonisierung der Anforderungen der Ethikkommissionen. Es ist wichtig, dass Deutschland diese Punkte auf nationaler Ebene angeht, um weiterhin wettbewerbsfähig zu bleiben.

Schlüsselwörter

Klinische Prüfungen · EU-Verordnung über klinische Prüfungen 536/2014 · Nationale Umsetzung im AMG · Pilotphase zur Vorbereitung · Studienstandort Deutschland

The new approval procedure for clinical trials of medicinal products in the European Union—challenges for the pharmaceutical industry in Germany

Abstract

In the European Union (EU), 27 May 2014 was a significant date for clinical trials. Since that day, the EU Clinical Trials Regulation 536/2014 (EU-CTR) officially came into force. The new EU-CTR replaces EU Directive 2001/20/EC and fundamentally reforms the way clinical trials are applied for and conducted in Europe. For clinical trial sponsors, the responsible regulatory authorities, ethics committees, and all EU member states, the new EU-CTR brings profound changes. However, it has taken a long time for the new regulation to be applied, as the establishment of the new Clinical Trials Information System (CTIS) of the European Medicines Agency (EMA) has

taken some time. Contrary to expectations, the establishment of this system could not be completed in 2016, but only with a notification from the EMA on 31 July 2021. Overall, Germany is well prepared for the new regulation. The German Medicinal Products Act (AMG) was adjusted at an early stage. Authorities and ethics committees have tested the cooperation in a pilot phase from 2015 to 2021 and have shown that the cooperation in Germany works well in the evaluation of applications. However, initial experience from the application process shows that there are some fundamental problems with CTIS and that

there is also a need for further adaptation at the national level in Germany. This includes, for example, the integration of the Federal Office for Radiation Protection (BfS) approval or the harmonization of ethics committee requirements. It is important that Germany addresses these points at the national level to remain competitive.

Keywords

Clinical Trials · EU Clinical Trials Regulation 536/2014 · National implementation in the Medicinal Products Act (Arzneimittelgesetz AMG) · Pilot phase for preparation · Study location Germany

Die Gesamtbearbeitungszeit beträgt insgesamt 60 Kalendertage, wobei sich diese Zeit auf 10 Kalendertage für die Vollständigkeitsprüfung, 45 Kalendertage für die inhaltliche Prüfung und 5 Kalendertage für die finale Entscheidung aufteilt. Bei multinationalen klinischen Prüfungen teilen sich die 45 Kalendertage für die inhaltliche Prüfung weiter auf: 26 Tage für den berichterstattenden Mitgliedstaat für seinen Berichtsentwurf, 12 Tage für den Review dieses Entwurfs durch alle an der klinischen Prüfung beteiligten Mitglied-

staaten und 7 Tage für die Finalisierung durch den berichterstattenden Mitgliedstaat. Im Falle von formalen Rückfragen verlängert sich diese Zeit um 15 Tage, und zwar um 10 Tage Reaktionszeit des Sponsors und 5 Tage für die Bewertung. Analog verlängert sich die Zeit um 31 Tage im Falle von inhaltlichen Rückfragen. Diese teilt sich auf in 12 Tage Reaktionszeit für den Sponsor auf die inhaltlichen Rückfragen und 19 Tage für die finale Beratung durch die beteiligten Mitgliedstaaten – unter Federführung des bericht-

erstattenden Mitgliedstaats. Damit ergibt sich eine maximale Bearbeitungszeit von 106 Tagen. Wichtig ist zu beachten, dass diese Fristen für alle Beteiligten bindend sind. Falls ein Antragsteller z. B. nicht innerhalb der Frist von 12 Kalendertagen alle inhaltlichen Rückfragen beantworten kann, gilt der Antrag als vom Antragsteller zurückgenommen. Der Antrag kann neu gestellt werden, allerdings beginnt das Verfahren, inkl. aller Fristen, neu.

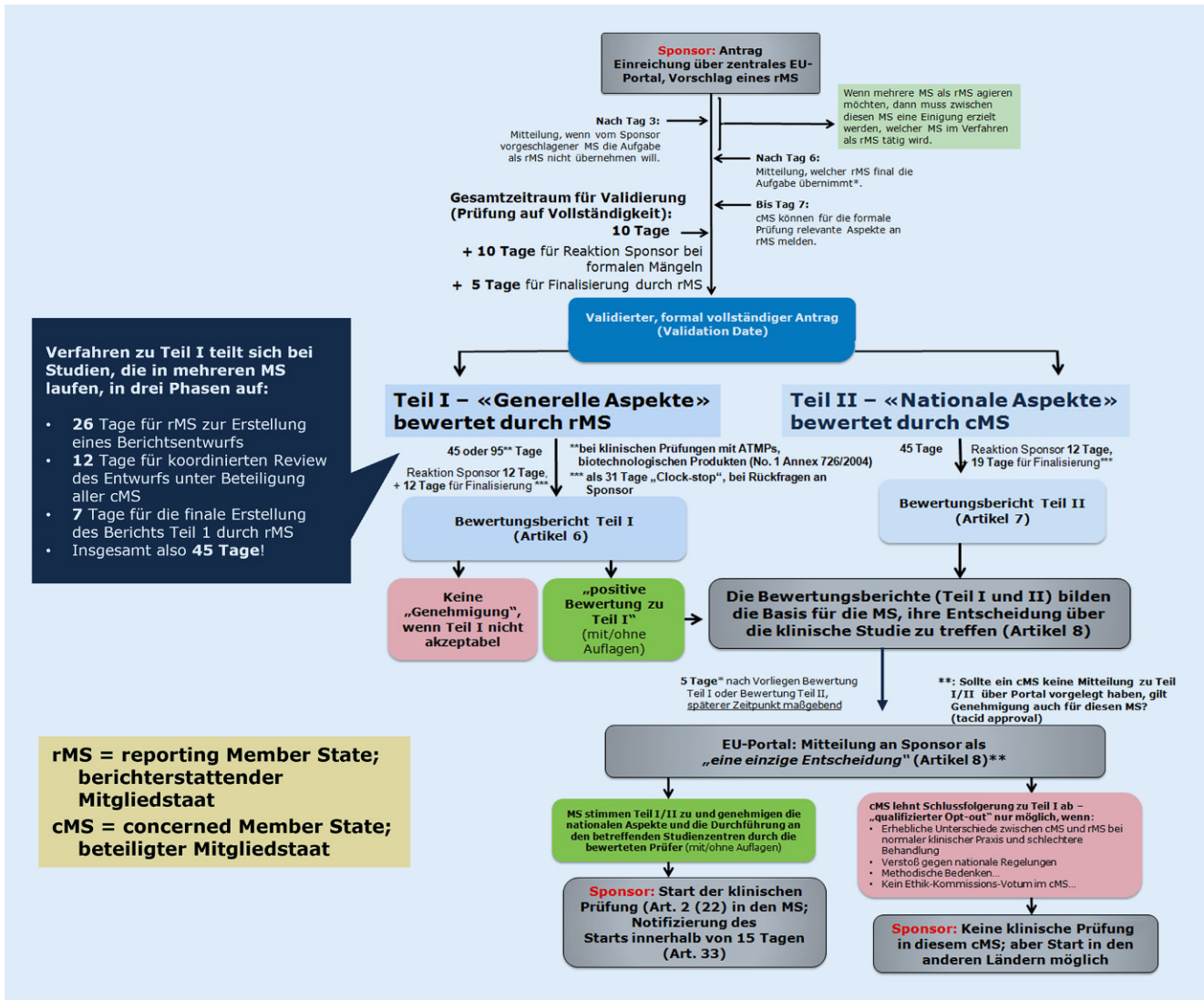


Abb. 2 ▲ Ablauf des Genehmigungsverfahrens für klinische Prüfungen von Arzneimitteln nach den Vorgaben der EU-Verordnung 536/2014 (CTR; [1]). Abbildung mit freundlicher Genehmigung © Verband Forschender Pharmaunternehmen e. V. (vfa). MS Member state, ATMP Advanced Therapy Medicinal Products

Umsetzung in Deutschland

Die Vorgaben in den §§ 40 bis 42c AMG [3] im Hinblick auf die Anforderungen der EU-CTR wurden vom deutschen Gesetzgeber – im Gegensatz zu anderen EU-Mitgliedstaaten – frühzeitig überarbeitet. Die notwendigen Änderungen wurden bereits im Jahr 2016 vorgenommen, allerdings kamen die relevanten Änderungen erst mit Anwendung der EU-CTR ab dem 31.01.2022 zum Tragen. Die Aufstellung von CTIS hat viel Zeit in Anspruch genommen und konnte entgegen den Erwartungen nicht bereits im Mai 2016 abgeschlossen werden, sondern erst zum 31.07.2021.

Ein klares Verfahren bzw. eine klare Aufgabenverteilung zwischen der jeweils zuständigen Bundesoberbehörde Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) oder Paul Ehrlich-Institut (PEI) und der national zuständigen Ethikkommission wird sichergestellt (Abb. 3). Gemeinsam bearbeiten die Behörde und die Ethikkommission den Teil I des Antrages, wobei die Ethikkommission in Teil I nur folgende Aspekte in Zusammenarbeit mit der Bundesoberbehörde bewertet:

- die Frage, ob eine minimal-interventionelle klinische Prüfung vorliegt oder nicht, wenn dies vom Antragsteller beantragt wurde,

- Risiken und Nachteile für die Probanden und
- Prüferinformationen.

Tiefgreifende Änderung erfuhr das Verfahren bei den Ethikkommissionen. Nach den Vorgaben des AMG bzw. der GCP-V¹ unter der alten EU-Richtlinie 2001/20/EG wurde die zustimmende Bewertung bei multizentrischen Studien von den Ethikkommissionen unter Koordination einer federführenden

¹ GCP-V: Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen.

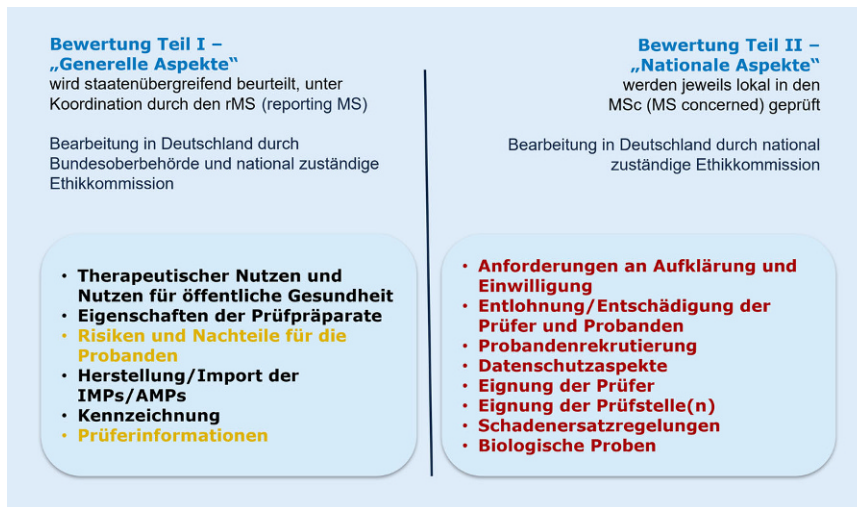


Abb. 3 ▲ Aufgabenverteilung zwischen Bundesoberbehörde und Ethikkommission bei der Bewertung der Teile I und II von Anträgen zu klinischen Prüfungen von Arzneimitteln (*schwarz*: nur Bundesoberbehörde; *gelb*: Bundesoberbehörde und Ethikkommission gemeinsam; *rot*: nur Ethikkommission). Abbildung mit freundlicher Genehmigung © Verband Forschender Pharmaunternehmen e. V. (vfa). Abkürzungen: *IMPs/AMPs* Investigational Medicinal Products/Auxiliary Medicinal Products (Prüfpräparate/Hilfspräparate), *MSc* Concerned Member State (beteiligter Mitgliedstaat), *MS* Member State (Mitgliedstaat)

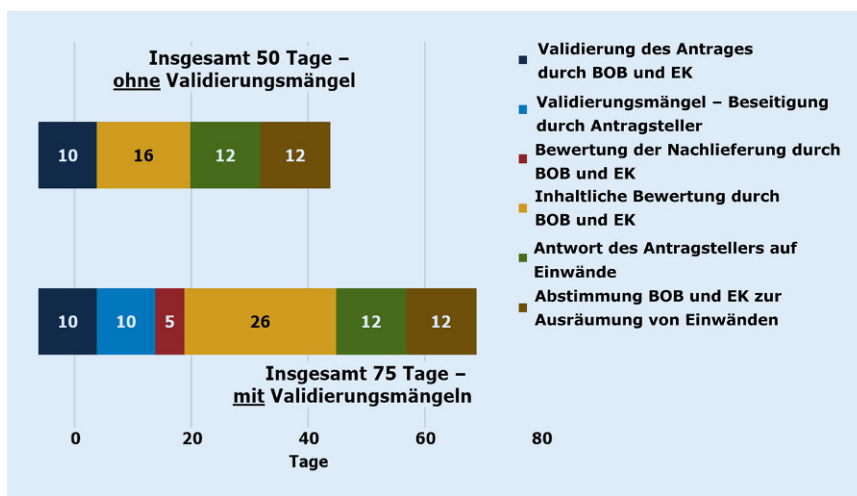


Abb. 4 ▲ Zeitliche Abläufe im Rahmen der Pilotphase des Genehmigungsverfahrens für klinische Prüfungen von Arzneimitteln in Deutschland (01.10.2015 bis 16.09.2021). Quelle: vfa. Abbildung mit freundlicher Genehmigung © Verband Forschender Pharmaunternehmen e. V. (vfa). Abkürzungen: *BOB* Bundesoberbehörde, *EK* Ethikkommission

Ethikkommission vorgenommen. Eine Antragstellung war aber bei allen beteiligten Ethikkommissionen notwendig, die federführende Ethikkommission wurde über die Benennung eines „Leiters der klinischen Prüfung“ (LKP) durch den Sponsor bestimmt – diese Position und auch die Funktion eines Stellvertreters des Prüfers sind mit der Neuregelung nun aber entfallen.

Durch die Neuregelung der EU-CTR und deren Umsetzung im AMG ist nur noch eine „national zuständige“ Ethikkommission eingebunden. Diese wird über einen Geschäftsverteilungsplan [5] bestimmt. Der Antragsteller weiß im Vorfeld nicht, welche Ethikkommission seinen Antrag bearbeiten wird. Die national zuständige Ethikkommission bewertet Teil I und II des Antrages – siehe Aufgabenverteilung (Abb. 3).

Die national zuständige Ethikkommission kann andere lokale Ethikkommissionen in die Bewertung einbeziehen, aber nur unter Einhaltung der gesetzlich vorgegebenen Verfahrensfristen. So wird sichergestellt, dass die Bewertung aus Deutschland fristgerecht in CTIS vorliegen kann.

Wichtige Erkenntnisse aus der Pilotphase

Die EU-CTR treibt die Harmonisierung weiter voran, wodurch sich das Verfahren zur Genehmigung und Bewertung von Anträgen zu klinischen Prüfungen grundlegend ändert: Neben der rein elektronischen Antragstellung über CTIS und einer gemeinsamen Bewertung auf Ebene der beteiligten Mitgliedstaaten müssen auf der nationalen Ebene Behörden und Ethikkommissionen die Anträge gemeinsam und gleichzeitig bewerten.

Um sich auf diese gemeinsame Bewertung innerhalb der kurzen Fristen nach den Vorgaben der EU-CTR vorzubereiten, hatten der Arbeitskreis der Medizinischen Ethik-Kommissionen (AKEK) und die Bundesoberbehörden BfArM und PEI am 01.10.2015 ein gemeinsames Pilotprojekt² ins Leben gerufen. Antragsteller konnten seit diesem Stichtag Studienanträge in der Pilotphase in den Zeitfenstern der EU-CTR bewerten lassen. Mit diesem Pilotprojekt wurden die Vorgehensweise bei Antragstellung und die Bearbeitung, inkl. der internen Abläufe getestet. Auch die Antragsteller profitierten von einer Teilnahme am Pilotverfahren, da sie u. a. die internen Abläufe im Hinblick auf die künftigen kurzen Fristen nach den Vorgaben der EU-CTR testen und sich auf Basis dieser Erfahrungen besser auf die Neuerungen vorbereiten konnten. Abb. 4 fasst die Fristen zusammen, die in der Pilotphase vorgegeben wurden.

352 Anträge wurden im Rahmen dieses Pilotverfahrens bis zu deren Ende am 16.09.2021 eingereicht und

² Es ist keine Referenz mehr verfügbar, da die dazugehörige Webseite des BfArM inzwischen gelöscht wurde.

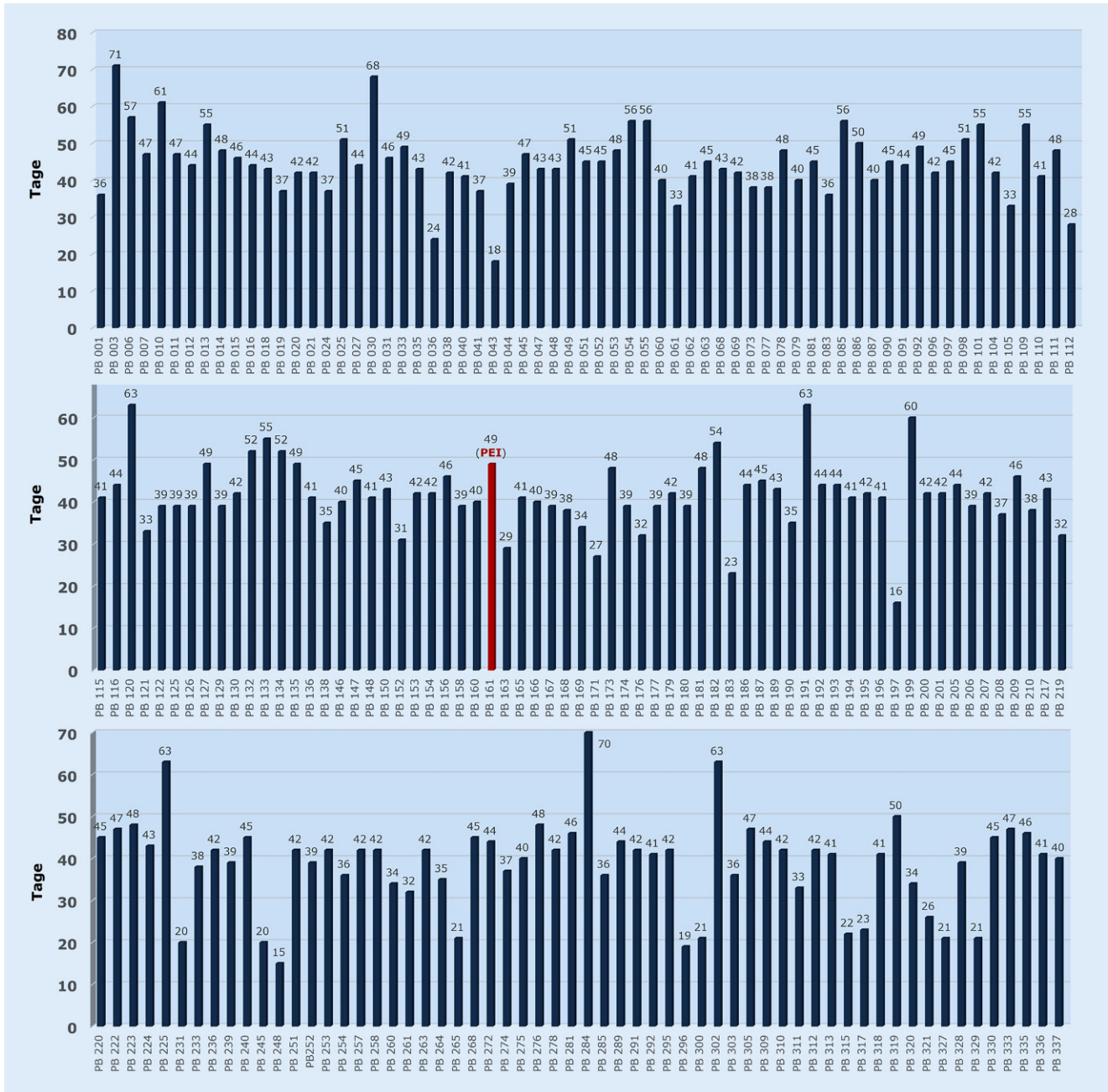


Abb. 5 ▲ Dauer der mit Genehmigung abgeschlossenen klinischen Prüfungen von Arzneimitteln in der Pilotphase (01.10.2015 bis 16.09.2021), $n = 192$. Die Daten wurden im Rahmen der vfa-Umfrage erfasst. Nur ein Pilotverfahren wurde vom Paul-Ehrlich-Institut (PEI) durchgeführt (Pilotprojekt-Nummer PB 161), alle anderen vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Abbildung mit freundlicher Genehmigung © Verband Forschender Pharmaunternehmen e. V. (vfa). PB Pilotbewertung

bearbeitet.³ Im Rahmen einer Umfrage im Kreis der Mitgliedsfirmen des Verbands Forschender Pharmaunter-

nehmen e. V. (vfa)⁴ konnten für die im Rahmen einer Umfrage erfassten 236 abgeschlossenen Anträge (67% aller

Anträge im Piloten; davon 192 abgeschlossene Verfahren mit genehmigten Anträgen im Pilotverfahren; 37 vom Antragsteller zurückgezogene Anträge und 7 abgeschlossene Verfahren mit Versagungen) im deutschen Pilotverfahren Gesamtverfahrensdauern von 15 bis 71 Tagen ermittelt werden. Diese Zeiten entsprechen der jeweiligen Gesamtdauer

³ Laut geschäftlicher Kommunikation per E-Mail vom 15.06.2022 mit Frau Dr. Claudia Riedel (BfArM).

⁴ Insgesamt hat der vfa bei diesem Umfragen Rückmeldungen aus 29 Mitgliedsunternehmen erhalten – Rückmeldequote von 60,4% (bezogen auf 48 vfa-Mitgliedsunternehmen insgesamt).

der einzelnen Antragsverfahren im Piloten nach Antragstellung bei Behörde und Ethikkommissionen bis zur erteilten Genehmigung und inklusive möglicher Reaktionszeiten der Antragsteller. Insgesamt ergab sich eine durchschnittliche Gesamtdauer der Antragsverfahren von 41,4 Tagen (Median: 42 Tage), inkl. Reaktionszeiten des Antragstellers. ■ **Abb. 5** fasst alle erfassten Pilotverfahren zusammen.

Die Ergebnisse der Umfrage des vfa bei seinen Mitgliedsunternehmen zeigen, dass eine Beteiligung an der Pilotphase eine gute Gelegenheit für Antragsteller war, sich auf die Vorgaben der EU-CTR vorzubereiten. Zudem wird deutlich, dass BfArM und Ethikkommissionen in Deutschland bereits gut bei der Bewertung von Studienanträgen zusammenarbeiten und insgesamt auf die Anwendung der EU-CTR vorbereitet sind. Die Erfahrungen zeigten aber u. a. auch auf, dass es für Antragsteller nicht leicht sein wird, die kurzen Fristen der neuen EU-CTR einzuhalten.

Besonders die Frist für die Beantwortung von inhaltlichen Rückfragen der Behörden/Ethikkommissionen durch den Sponsor ist schon wegen der internen Abstimmungsprozesse eine Herausforderung. Denn die Frist erfordert vom Antragsteller innerhalb von 12 Kalendertagen – im ungünstigsten Fall über 2 komplette Wochenenden – fehlende Dokumente zu identifizieren, beizubringen, aufzubereiten, abzustimmen (intern, international und ggf. mit dem Auftragsforschungsinstitut (CROs Contract Research Organisation), Studienzentren und anderen Beteiligten) und vollständig als Rückmeldung auf die inhaltlichen Rückfragen einzureichen. Die kurzen Genehmigungsfristen und die damit verbundene deutlich verkürzte Review-Zeit für den Antragsteller lassen dabei wenig Spielraum für einen Austausch zwischen Antragsteller und beteiligten Behörden/Ethikkommission. Bei unklarer Fragestellung und fehlender Möglichkeit für Rückfragen besteht nach den Erfahrungen aus dem Pilotverfahren in Deutschland für die Antragsteller ein erhöhtes Risiko, dass Fragen nicht zielgenau beantwortet werden können. Die kurzen Fristen zur internen Ab-

stimmung der Antworten führen daher möglicherweise zu qualitativ weniger hochwertigen Antworten auf die Fragen der Behörden und Ethikkommissionen im Verfahren nach der EU-CTR, was das Risiko für eine Ablehnung erhöhen könnte. Diese Erkenntnisse zeigen, dass die Anträge durch die Sponsoren für das Verfahren über CTIS sehr gut vorbereitet sein müssen.

Deutscher Sonderweg bei strahlenschutzrechtlichen Genehmigungen

Einen Sonderweg im EU-Vergleich geht Deutschland beim Strahlenschutz in klinischen Prüfungen. Während die notwendige strahlenschutzrechtliche Genehmigung in den anderen EU-Mitgliedstaaten von der zuständigen nationalen Behörde und/oder Ethikkommission im Verfahren nach der EU-CTR mit ausgesprochen wird, ist in Deutschland nach den Vorgaben des Strahlenschutzgesetzes (kurz StrlSchG; [6]) ein gesondertes Verfahren beim Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) notwendig.

Wichtig zu klären ist, ob die vorgesehene Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung am Menschen zum Zwecke der medizinischen Forschung entweder bei der zuständigen Behörde *anzuzeigen* (§ 32 bis 35 StrlSchG) oder durch sie zu *genehmigen* (§ 31 Abs. 1 StrlSchG) ist. Für die Durchführung beider Verfahren gelten unterschiedlich lange Fristen.

Anzeigeverfahren. Die Gesamtdauer des Anzeigeverfahrens mit 106 Kalendertagen ist analog zur maximal möglichen Gesamtgenehmigungsdauer nach der EU-CTR im Bereich klinischer Prüfungen mit Arzneimitteln festgelegt worden. Beide Verfahren dauern bei voller Ausschöpfung der Verfahrensdauern maximal 106 Kalendertage, so dass es möglich sein sollte, die bei paralleler Antragstellung nach StrlSchG und AMG/EU-Verordnung 536/2014 jeweilig notwendigen Genehmigungen gleichzeitig zu erhalten. Jedoch ist nach den strahlenschutzrechtlichen Vorgaben vorgesehen, dass die zustimmende Be-

wertung der Ethikkommission beim BfS vorgelegt und nochmals eine schriftliche Bestätigung des BfS abgewartet werden muss, evtl. über die 106 Tage hinaus. Das führt dazu, dass eine Studie in Deutschland nach Genehmigung über CTIS nicht direkt begonnen werden kann. Hervorzuheben ist aber, dass § 36 Abs. 2 StrlSchG und § 4 Abs. 6 Klinische Prüfung-Bewertungsverfahren-Verordnung (KPBV; [7]) sicherstellen, dass die für die Bewertung zuständige Ethikkommission auch beim BfS registriert ist und die strahlenschutzrechtliche Bewertung der klinischen Prüfung vornehmen kann.

Umfragen des vfa im Kreis seiner Mitglieder zum Verfahren beim BfS zeigen, dass die vorgegebenen Maximalzeiten für das Anzeigeverfahren meist unterschritten werden: Mit erhobenen 69 Tagen im Median in 2021 laufen die Verfahren meist schneller als die maximal nach StrlSchG vorgesehenen 106 Tage. Allerdings zeigt sich, dass für die geforderte schriftliche Bestätigung des BfS zur Vorlage des Votums der Ethikkommission noch bis zu 40 Tage hinzukommen. Das führt zu einer weiteren Verzögerung des Studienstarts am Standort Deutschland. Auch weisen die Anzeigenden darauf hin, dass die Bearbeitung der Anzeigen beim BfS aufwendig ist. ■ **Abb. 6** stellt Ergebnisse der Umfrage zu den Genehmigungszeiten dar.

Genehmigungsverfahren. Unterfällt die vorgesehene Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung am Menschen zum Zwecke der medizinischen Forschung der (umfanglichen) Genehmigung durch das BfS, ist ein Genehmigungszeitraum von 132 Tagen gesetzlich vorgesehen, der um 90 Kalendertage verlängert werden kann, wenn dies wegen der Schwierigkeit der Prüfung erforderlich ist. Die Antragstellung ist erst *nach* Vorliegen der Genehmigung über CTIS möglich, da die zustimmende Bewertung der Ethikkommission eine Voraussetzung für die Vollständigkeit des Antrages beim BfS darstellt. Dies erscheint aus Sicht des Antragstellers wenig zielführend, da es einen zusätzlichen Zeitverlust für den Studienstart bedeutet.

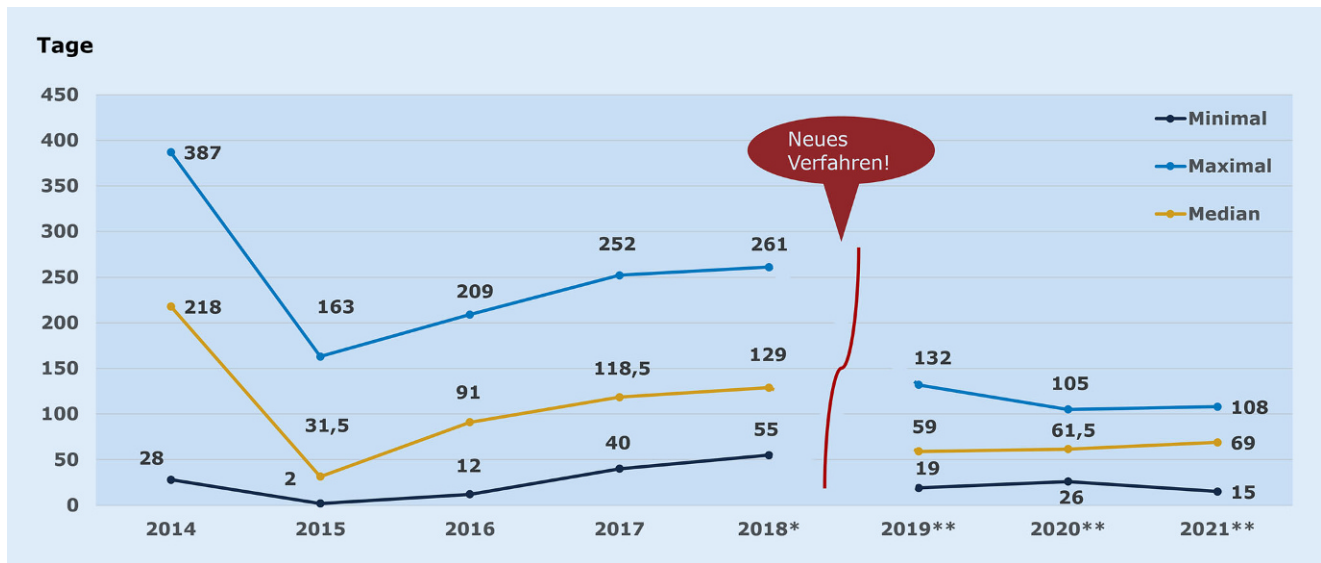


Abb. 6 ▲ Entwicklung der Bearbeitungszeiten beim BFS – Vergleich „altes“ vereinfachtes Verfahren (2014 bis 2018*) gegen „neues“ Anzeigeverfahren (seit 2019**). Anmerkung zur Auswertung für 2021: Umfrage des vfa im Kreis seiner 48 Mitgliedsunternehmen. Die Umfrage wird jährlich durchgeführt, letztmalig im März 2022 für das Jahr 2021. Im Rahmen dieser Umfrage wurden Rückmeldungen aus 15 Mitgliedsunternehmen erfasst – dies entspricht einer Rückmeldequote von 31,3 %. Im Rahmen der Umfrage wurden 74 Anzeigen aus 7 Mitgliedsunternehmen erfasst. Davon wurde eine Anzeige vom BFS final abgelehnt, eine Anzeige wurde vom Antragsteller zurückgezogen, bei 4 Anzeigen lagen keine vollständigen Daten vor (diese wurden nicht in der Auswertung berücksichtigt). Die gezeigte Auswertung beruht somit auf 68 abgeschlossenen Anzeigen in 2021. Abbildung mit freundlicher Genehmigung © Verband Forschender Pharmaunternehmen e.V. (vfa)

Für das Genehmigungsverfahren werden die gesetzlichen Fristen meist nahezu ausgeschöpft (in 2021 im Median 128 Tage, Verfahren mit Fristverlängerung wurden vom vfa in seiner Umfrage nicht erfasst). Dies trägt insgesamt zu einem deutlichen Nachteil für solche Studien am Standort Deutschland bei, insbesondere weil die Antragstellung erst nach dem Abschluss des EU-Verfahrens möglich ist.

Insgesamt sollte nach Ansicht der Sponsoren die Möglichkeit geprüft werden, das Anzeige- und das Genehmigungsverfahren beim BFS in das nationale Verfahren im Rahmen der Antragsbearbeitung nach den Vorgaben der EU-CTR zu integrieren. Der nationale Sonderweg ist ein Hemmnis für die Einbeziehung des Studienstandortes Deutschland im Vergleich zu anderen EU-Mitgliedstaaten.

Probleme bei der Anwendung von CTIS

Die Erfahrungen der Antragsteller bei der Nutzung von CTIS sind zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Beitrags im Juli 2022

noch sehr begrenzt. Ausschlaggebend dafür ist sicherlich die Wahlmöglichkeit zwischen dem „alten System“ nach EU-Richtlinie 2001/20/EG und dem neuen Verfahren nach EU-CTR im ersten Jahr der Anwendung. Man konnte früh erkennen, dass Sponsoren aus dem Umfeld der pharmazeutischen Industrie die neuen Genehmigungsverfahren erst einmal vorsichtig testen wollen.⁵

Technische Probleme beim Hochladen.

Obwohl CTIS bisher nur wenig genutzt wird, haben sich schon in den ersten Verfahren Probleme gezeigt, z. B. beim Hochladen von Dokumenten. CTIS akzeptiert eine maximale Dateigröße von 10 MB. Das bedeutet, dass Antragsteller größere Dokumente erst einmal umständlich in mehrere Teildokumente aufteilen müssen, bevor sie hochgeladen werden können. Dies wiederum ist nicht in allen Datenfeldern in CTIS möglich. Auch überstehen vom Antragsteller

hochgeladene Dateien die Virenprüfung des Systems oft nicht, sowohl bei Antragstellung als auch bei der – zeitkritischen – Beantwortung von Rückfragen. Selbst im ursprünglichen Antrag hochgeladene Dateien – obwohl unverändert – bestanden plötzlich nicht mehr den Virenskan des Systems. Auch gab es Probleme bei der Übermittlung der Antworten auf Rückfragen, da diese vom System blockiert wurden. Da diese Übermittlung zeitkritisch ist, ist es wichtig, dass sich die Antragsteller möglicher Probleme bewusst sind und genügend Zeit für die Beantwortung einplanen.

Teilweise haben Antragsteller Verzögerungen bemerkt, bis ihre Beantwortung im System „registriert“ war. Hier besteht ebenfalls die Sorge, dass die Fristenhaltung gefährdet wird. Auch gab es Fälle, in denen die im Zusammenhang mit einer inhaltlichen Rückfrage angeforderten Dokumente vom Antragsteller hochgeladen wurden, diese allerdings der Behörde über CTIS nicht zur Verfügung standen. Die Dokumente wurden der betreffenden Behörde daher gesondert per E-Mail zugesandt. Hier stellt sich die Frage, wie hochgeladene Dokumente in ei-

⁵ Persönliche Kommunikation im Rahmen verschiedener Sitzungen des vfa-Unterausschusses Klinische Forschung/Qualitätssicherung in den Jahren 2021 und 2022 – letztmalig im Juni 2022.

ner solch verfahrenskritischen Plattform einfach verschwinden können.

Probleme mit dem Organisation Management System der EMA. Ein weiteres Problemfeld ist das Organisation Management System (OMS) der EMA. Ursprünglich sollte die Nutzung des OMS nur für Sponsoren verpflichtend sein, um Firmkontakte (wie z. B. Adressdaten) in OMS zu hinterlegen und diese in CTIS nutzen zu können. Erst kurz vor Anwendung der EU-CTR wurde klar, dass alle Studienzentren im OMS gelistet sein müssen, damit diese bei Antragstellung einbezogen werden können. Antragsteller/Sponsoren konnten die Zentren zwar im OMS anlegen, aber dafür war eine vorherige schriftliche Bestätigung des Zentrums notwendig. Durch verschiedene Sponsoren wurden dann aber Studienzentren teilweise mehrfach angelegt. Es fehlt bisher eine Clearingstelle bei der EMA, die doppelte oder ggf. falsche Einträge korrigiert.

Das OMS erfordert von den Antragstellern, dass diese vorab kontrollieren und sicherstellen müssen, ob ein vorgesehenes Zentrum im OMS registriert ist. Zentren müssen motiviert werden, sich selbst zu registrieren und bei Bedarf ist die „Pflege“ der Einträge im OMS durch die Antragsteller und/oder die Zentren sicherzustellen. Der Antragsteller ist daher gut beraten vorab sicherzustellen, dass alle geplanten Zentren registriert sind.

Ein deutschlandspezifisches Problem: In das OMS können nur Studienzentren aufgenommen werden, die entweder die Rechtsform einer GmbH (Gesellschaft mit beschränkter Haftung) oder OHG (Offene Handelsgesellschaft) haben und somit im deutschen Handelsregister aufgeführt sind. Da Studienzentren aber auch als GbR (Gesellschaft bürgerlichen Rechts) aufgeführt sein können oder niedergelassene Arztpraxen keine solche Rechtsform aufweisen, lassen sich diese Zentren aktuell nicht im OMS listen und können somit nicht eingeschlossen werden. Das Problem ist der EMA bekannt und man arbeitet an einer Lösung.

Geringe Nutzerfreundlichkeit. Von CTIS werden keine Benachrichtigungen an den Antragsteller gesendet, z. B. keine

E-Mail-Benachrichtigungen, das System muss manuell aufgerufen/eingesehen werden. Hilfreich wäre es, auch in Anbetracht der kurzen Fristen, wenn der Antragsteller eine Benachrichtigung erhalten würde, sobald eine Maßnahme erforderlich wird oder die Behörde/Ethikkommission eine Rückfrage gestellt hat. Die Behörden können die Frist für die Beantwortung formaler Rückfragen sogar noch weiter verkürzen (von 10 oder 12 Tagen z. B. auf 8 Tage). Um keine Zeit für die Bearbeitung von Rückfragen zu verlieren, müssen die Antragsteller die CTIS-Plattform kontinuierlich überwachen und dabei manuell aktualisieren. Positiv hervorzuheben ist aber, dass im CTIS-System (nach Login) ein guter Überblick über den aktuellen Stand des Verfahrens möglich ist.

Anwendung noch nicht in allen Mitgliedstaaten möglich. Ein weiteres Problem besteht darin, dass einige Mitgliedstaaten, wie z. B. Österreich, Irland, Italien, Polen und Portugal, zum Zeitpunkt der Anwendung der EU-CTR zum 31.01.2022 noch nicht alle erforderlichen nationalen Rechtsvorschriften verabschiedet hatten. In diesen Ländern wurden nach Angaben der EMA aber angemessene Abhilfemaßnahmen ergriffen, um die Einhaltung der CTR zu ermöglichen und Anträge im Einklang mit der CTR im CTIS einreichen zu können. Das hat leider nicht immer funktioniert. Antragsteller erhielten bei Voranfragen z. B. von der polnischen Behörde die Information, dass „aktuell keine Anträge unter Beteiligung Polens gestellt werden sollten“⁶. Antragsteller, die keine Voranfrage gestellt haben und Polen trotzdem eingeschlossen hatten, berichteten, dass aus Polen im gesamten Verfahren keine Rückfragen eingegangen sind – die Studie jedoch für Polen implizit genehmigt wurde. Der Einschluss von Studienzentren in Rumänien war zu Beginn der Anwendung der EU-CTR überhaupt nicht möglich. Das Land sollte nach Angaben der EMA erst „zukünftig“ in der Lage sein, Anträge anzunehmen,

⁶ Persönliche Kommunikation mit einem betroffenen (auf eigenen Wunsch hier anonymen) Antragsteller.

da die nationalen Rechtsvorschriften noch nicht verabschiedet wurden. Zudem wurde berichtet, dass bei Anträgen, in die Bulgarien eingeschlossen werden sollte, Antragsteller die Nachricht erhielten, dass der Antrag zurückgenommen werden soll – „... the submitted application to Bulgaria should be withdrawn ...“⁶. Dies zeigt, dass es trotz der langen Vorlaufzeit zur Anwendung der EU-CTR in einigen Mitgliedstaaten noch immer Schwierigkeiten gibt.

Auch wurde berichtet, dass einige Mitgliedstaaten über die Anforderung der EU-CTR hinausgehende Anforderungen gegenüber den Antragstellern vorgebracht haben. Das ist nicht im Sinne der EU-CTR, da diese es den Sponsoren ermöglichen soll, Anträge in allen EU-Mitgliedstaaten einheitlich zu stellen.

Qualität der Anträge. Aber auch die Antragsteller sind gefragt: Diese müssen darauf achten, dass qualitätsvolle und vollständige Anträge eingereicht werden. Es ist im System der EU-CTR nicht mehr möglich, „defizitäre“ Anträge über den Diskurs zwischen Behörden oder Ethikkommission und dem Antragsteller ggf. im Verfahren „genehmigungsfähig“ werden zu lassen oder während des Prozesses noch eine wissenschaftliche Beratung in Anspruch zu nehmen. Insgesamt zeigen sich im System noch einige Fallstricke, die unbedingt im Rahmen der weiteren Anwendung der EU-CTR adressiert werden sollten. Die Bedürfnisse der Antragsteller – aber auch der Mitgliedstaaten (Behörden und Ethikkommissionen) – sollten bei der weiteren Überarbeitung von CTIS stärker berücksichtigt werden.

Fazit

Insgesamt haben sich die mit der EU-CTR verbundenen Wünsche und Hoffnungen bisher nur in Teilen erfüllt. Es gab im ersten halben Jahr der Anwendung viele Anlaufschwierigkeiten bei CTIS. Auch aus diesem Grunde nutzten und nutzen Antragsteller aus dem Umfeld der forschenden Pharmaunternehmen das neue System bisher nur begrenzt. Aber das Ende der Übergangsphase am 31.01.2023 ist nahe und ab diesem

Zeitpunkt müssen alle Anträge zu neuen Studien über CTIS gestellt werden. Spannend wird sicherlich noch das Jahr 2024, denn alle „Alt“-Studien, die noch nach den Vorgaben der Richtlinie 2001/20/EG beantragt wurden und über den Stichtag 31.01.2025 hinaus fortgeführt werden, müssen dann auf die Vorgaben der EU-CTR umgestellt werden. Die hohen Antragszahlen könnten dann zu weiteren Herausforderungen führen. Klar ist aber, dass CTIS einiger Anpassungen bedarf, die in Diskussion mit allen Beteiligten adressiert und gelöst werden müssen.

Die ersten Erfahrungen haben gezeigt, dass Deutschland insgesamt gut für das neue Verfahren aufgestellt ist. Dies wurde bereits im Rahmen des Pilotverfahrens deutlich. Klar ist aber auch, dass durch das harmonisierte Verfahren auf EU-Ebene andere Faktoren am Standort eine größere Rolle spielen werden, die nicht durch die EU-CTR geregelt werden.

Wenn Deutschland weiterhin ein führender Studienstandort in Europa sein möchte, müssen auch andere problematische Themen, wie z. B. die langen Vertragsverhandlungen, die fehlenden klaren Orientierungshilfen im Bereich des Datenschutzes oder der Nutzung von digitalen Instrumenten, adressiert werden. Wünschenswert wäre auch eine stärkere Harmonisierung der Anforderungen an klinische Prüfungen seitens der verschiedenen Ethikkommissionen. Dann bietet die Umsetzung der EU-CTR die Chance für eine Stärkung des Studienstandorts Deutschland.

Korrespondenzadresse

Dr. Thorsten Ruppert

Verband Forschender Pharmaunternehmen
e. V. (vfa)
Hausvogteiplatz 13, 10117 Berlin, Deutschland
t.ruppert@vfa.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. D.K. Henn ist bei der Firma Astra-Zeneca angestellt. T. Ruppert ist beim Verband Forschender Pharmaunternehmen e. V. (vfa) angestellt. Die Autoren erklären, dass sie ansonsten keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Artikel haben.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

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 Text von Bedeutung für den EWR. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/ALL/?uri=celex%3A32014R0536>. Zugegriffen: 24. Aug. 2022
2. Clinical Trials Information System (CTIS). <https://euclinicaltrials.eu/home>. Zugegriffen: 24. Aug. 2022
3. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln. https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/. Zugegriffen: 24. Aug. 2022
4. Richtlinie 2001/20/EG 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. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2001L0020:20070126:DE:PDF>. Zugegriffen: 6. Juni 2022
5. Geschäftsverteilungsplan 2022/23 – Neuansträge gemäß CTR. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/KlinischePruefung/GVP_2022.pdf?__blob=publicationFile. Zugegriffen: 24. Aug. 2022
6. Gesetz zum Schutz vor der schädlichen Wirkung ionisierender Strahlung. <https://www.gesetze-im-internet.de/strlsg/>. Zugegriffen: 24. Aug. 2022
7. Verordnung über das Verfahren zur Zusammenarbeit der Bundesoberbehörden und der registrierten Ethik-Kommissionen bei der Bewertung von Anträgen auf Genehmigung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln (KPBV). <https://www.gesetze-im-internet.de/kpbv/>. Zugegriffen: 24. Aug. 2022

Springer Nature oder sein Lizenzgeber (z.B. eine Gesellschaft oder ein*e andere*r Vertragspartner*in) hält die ausschließlichen Nutzungsrechte an diesem Artikel kraft eines Verlagsvertrags mit dem/den Autor*in(nen) oder anderen Rechteinhaber*in(nen); die Selbstarchivierung der akzeptierten Manuskriptversion dieses Artikels durch Autor*in(nen) unterliegt ausschließlich den Bedingungen dieses Verlagsvertrags und dem geltenden Recht.