

## **Kleine Anfrage**

**der Fraktion der CDU/CSU**

### **Dysfunktionalität des EU-Portals CTIS für klinische Prüfung von Arzneimitteln und Gefährdung des Forschungsstandorts**

Sorgfältig geplante, qualitativ hochwertige klinische Studien sind notwendige Voraussetzung zur Beurteilung von Wirksamkeit, Nutzen und Risiken von Arzneimitteln, ihre Ergebnisse sind Voraussetzung für deren Zulassung. Auch die frühe Nutzenbewertung und die Kosten-Nutzen-Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses stützen sich auf klinische Studien.

Nicht nur von der pharmazeutischen Industrie initiierte klinische Prüfungen, sondern auch von akademischer Seite gesponsorte sogenannte „investigator initiated trials“ (IIT) und Therapieoptimierungsstudien mit zugelassenen Arzneimitteln sind eine wichtige Grundlage für den Fortschritt der medizinischen Wissenschaft und die Entwicklung von Leitlinien.

Medizinische Versorgung soll auf der Grundlage der bestmöglich verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz erfolgen. Fortschritte in der Medizin sind ohne valide Forschung nicht möglich und zu ihrer Weiterentwicklung sind u. a. Forschungsvorhaben sowohl an Patienten als auch an gesunden Versuchsteilnehmern erforderlich. Die Forschung kann sich dabei nicht auf Labor- oder Tierversuche beschränken, sondern muss auch am Menschen durchgeführt werden. Dies gilt für die Erprobung neuer Medikamente ebenso wie für die Weiterentwicklung von Medizinprodukten und medizinischen Verfahren. Forschungsprojekte mit Patienten und gesunden Versuchsteilnehmern unterliegen strengen ethischen und rechtlichen Kriterien.

Demgemäß müssen die Prüfer und Mitglieder des Prüfungsteams in klinischen Prüfungen entsprechend qualifiziert sein (Artikel 7 Absatz 1 lit. e, 49 VO (EU) 536/2014). Die europäische Verordnung nebst ihren nationalen Durchführungsvorschriften sowie die einschlägigen, internationalen Leitlinien (ICH E6) bzw. harmonisierten Normen (ISO 14155) legen ebenso fest, dass die Ethik-Kommission die dazu eingereichten Unterlagen beurteilt. Die Qualifikation ist in Bezug auf die fachliche Qualifikation (studienbezogen), regulatorische und methodische Kenntnisse sowie Umstände, die die Unparteilichkeit als Prüfer oder Prüfungsteam-Mitglied beeinflussen könnten, zu evaluieren.

In der Europäischen Union herrschen seit der Richtlinie 2001/20/EG einheitliche Standards für klinische Prüfungen, die von Genehmigungsbehörden und interdisziplinär besetzten Ethikkommissionen bewertet werden.

Mit der Verordnung (EU) 536/2014 werden die Einreichungs-, Bewertungs- und Überwachungsverfahren für klinische Prüfungen in der EU weiter vereinheitlicht. Kern ist das EU-Portal „Clinical Trials Information System“ (CTIS), das zentrale Anlaufstelle für alle Akteure sein soll: Wer als Sponsor eine klini-

sche Studie in der EU durchführen möchte, muss nur einen Antrag für alle EU-Länder bzw. den EWR über CTIS stellen. Ethikkommissionen und Genehmigungsbehörden der Mitgliedstaaten kommunizieren über CTIS untereinander und mit den Sponsoren klinischer Studien.

Weil CTIS eine so zentrale Rolle spielt, erlangte die Verordnung (EU) 536/2014 ihre Geltungskraft erst nach der Veröffentlichung der Mitteilung der Europäischen Kommission, dass das EU-Portal und die EU-Datenbank voll funktionsfähig sind und die Funktionsmerkmale gemäß Artikel 82 Absatz 2 der Verordnung (EU) 536/2014 erfüllen.

Diese Funktionsfähigkeitsmitteilung der Kommission wurde am 31. Juli 2021 veröffentlicht (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/HTML/?uri=OJ:L:2021:275:FULL&from=RO>). Damit stand auch fest, dass 18 Monate später, nämlich ab 31. Januar 2023, sämtliche Kommunikation zwischen Antragstellern, Behörden und Ethikkommissionen ausschließlich über das EU-Portal abgewickelt werden darf.

Zwischen dem Geltungsbeginn der Verordnung (31. Januar 2022) und dem 30. Januar 2023 kann der Sponsor einer klinischen Prüfung, für die noch kein Antrag auf Genehmigung gestellt wurde, wählen, ob er die Genehmigung nach dem alten Recht (Richtlinie 2001/20/EG) oder dem neuen Recht (Verordnung (EU) 536/2014) beantragen möchte. Die vor dem 31. Januar 2022 beantragten klinischen Prüfungen werden bis zum 31. Januar 2025 nach dem alten Recht weiter durchgeführt. Ab dem 31. Januar 2023 müssen alle Anträge auf neue klinische Prüfungen in der EU und im EWR gemäß der Verordnung 536/2014 über CTIS eingereicht werden. Ab dem 31. Januar 2025 müssen Studien, für die der Antrag auf Genehmigung vor dem 31. Januar 2022 gestellt wurde und daher noch nach altem Recht durchgeführt werden, in die Verordnung über klinische Prüfungen und in CTIS übertragen werden.

Tatsächlich jedoch legen es Erfahrungsberichte aus der Praxis nahe, dass die Funktionsfähigkeit von CTIS äußerst mangelhaft ist (vgl. [https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/BAEK/Themen/Medizin\\_und\\_Ethik/Statement\\_Akek\\_CTIS\\_deutsch.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/BAEK/Themen/Medizin_und_Ethik/Statement_Akek_CTIS_deutsch.pdf), [https://www.akek.de/wp-content/uploads/Statement\\_Akek\\_CTIS\\_deutsch.pdf](https://www.akek.de/wp-content/uploads/Statement_Akek_CTIS_deutsch.pdf)). Auch die Beobachtung, dass zwischen 31. Januar und 31. Oktober 2022 der überwiegende Teil der Studienanträge noch nach der Richtlinie 2001/20/EG beantragt (648) wurde, während auf das neue CTIS nur ein Sechstel entfiel (129) ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/key-performance-indicators-kpis-monitor-european-clinical-trials-environment-1-31-october-2022\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/key-performance-indicators-kpis-monitor-european-clinical-trials-environment-1-31-october-2022_en.pdf)), legt die Vermutung nahe, dass CTIS nicht die gemäß Artikel 80 Absatz 1 Satz 2 der Verordnung (EU) 536/2014 normierte und auf dieser Grundlage erhoffte Benutzerfreundlichkeit und Ersparnis von Arbeitsaufwand bietet.

Am 28. November 2022 haben der Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland (AKEK), die Verbände der Antragsteller von Arzneimittelprüfungen aus der universitären Forschung und der pharmazeutischen Industrie, der Medizinische Fakultätentag, der Verband der Universitätsklinika sowie die Bundesärztekammer (BÄK) die gemeinsame Erklärung „Massive Funktionsprobleme des EU-Portals CTIS für Klinische Prüfungen bedrohen die Arzneimittelforschung in Europa“ veröffentlicht. Darin stellen sie übereinstimmend fest, „dass das CTIS-Portal auch nach 10 Monaten Praxis an gravierenden Mängeln leidet und für alle Beteiligten zu weiten Teilen nicht handhabbar ist. Diese Mängel sind in den vergangenen Monaten nicht beseitigt worden, sondern haben zugenommen. Damit ist die Antragstellung für klinische Prüfungen ebenso wie deren Bearbeitung durch die Ethik-Kommissionen massiv beeinträchtigt und nicht zu bewältigen. Dies führt absehbar zu einer erheblichen Schwächung der Wettbewerbsfähigkeit des For-

schungsstandortes Europa und zu Nachteilen und Risiken für Patientinnen und Patienten. Es besteht die greifbare Gefahr, dass die Dysfunktionalität des CTIS-Portals zu einer womöglich dauerhaften Abwanderung von Medikamentenerprobungen in andere Weltregionen führt. Das hätte auch negative Folgen für den frühen Zugang für Patientinnen und Patienten in Deutschland und der EU zu neuen Therapien.“

Wir fragen daher die Bundesregierung:

1. Welche Bedeutung misst die Bundesregierung klinischen Prüfungen von Arzneimitteln in Deutschland und anderen EU-Mitgliedstaaten als Standortfaktor für eine von Drittländern unabhängige Arzneimittelentwicklung und -versorgung sowie als Standortfaktor für die Ausbildung qualifizierten akademischen Nachwuchses bei?
2. Sieht die Bundesregierung in Übereinstimmung mit der am 31. Juli 2021 veröffentlichten Funktionsfähigkeitsmitteilung der Kommission die Funktionsfähigkeit von CTIS zum jetzigen Zeitpunkt und auch zukünftig als gegeben an?
3. Ist nach Auffassung der Bundesregierung das EU-Portal auf dem jeweils neuesten Stand der Technik und in der Art und Weise benutzerfreundlich, dass kein unnötiger Arbeitsaufwand entsteht?
4. Sind der Bundesregierung aus der Initiative „Accelerating Clinical Trials in the EU“ (ACT EU), in der die Europäischen Zulassungsbehörden, die Europäische Arzneimittel-Agentur EMA und die Europäische Kommission zusammenarbeiten, Erfahrungen aus anderen EU-Staaten hinsichtlich mangelnder Funktionsfähigkeit von CTIS bekannt geworden?
5. Liegen der Bundesregierung Berichte von Antragstellern, Ethikkommissionen sowie den Bundesoberbehörden Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und Paul-Ehrlich-Institut (PEI) vor, in denen CTIS dafür gelobt wird, auf dem neuesten Stand der Technik, funktionsfähig und benutzerfreundlich zu sein?
6. Welche für die zuständigen Bundesoberbehörden spezifischen Erfahrungen mit der Funktionsfähigkeit von CTIS haben das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) seit 31. Januar 2022 an die Bundesregierung übermittelt?
7. Wann haben die zuständigen Bundesoberbehörden, das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI), zum ersten Mal Mängel der Funktionsfähigkeit von CTIS an die Bundesregierung gemeldet, und welche Maßnahmen zur Abstellung dieser Mängel hat die Bundesregierung ergriffen?
8. Welche Alternativen zur Beantragung der Genehmigung für eine klinische Prüfung über CTIS stehen potentiellen Antragstellern ab dem 31. Januar 2023 im Falle andauernder Dysfunktionalität von CTIS zur Verfügung?
9. Liegen der Bundesregierung Berichte vor, nach denen sich Mitarbeiter von Sponsoren, Behörden und Ethik-Kommissionen aufgrund von technischen Fehlern und Systemabstürzen des CTIS für die Eingabe von Daten vielfach neu ins System einloggen müssen und teilweise stundenlang damit beschäftigt sind, Daten wiederholt in das System einzugeben, und wie bewertet sie diese?
10. Liegen der Bundesregierung Berichte von Nutzern vor, dass die Fristenberechnung durch CTIS, welche Grundlage für die internationale Zusammenarbeit der Mitgliedstaaten ist, teilweise zu nicht nachvollziehbaren Er-

gebnissen führt, und wie bewertet die Bundesregierung die Risiken, die dadurch entstehen können?

11. Ist der Bundesregierung bekannt, dass die nach Artikel 44 Absatz 2 CTR vorgesehene Zusammenarbeit der Mitgliedstaaten bei der Bewertung von Sicherheitsinformationen aus klinischen Prüfungen derzeit technisch noch nicht in dem vorgesehenen Prozess unterstützt wird, und welche Maßnahmen sind seitens der die Bundesregierung im Hinblick auf die vorgesehene internationale Zusammenarbeit der Mitgliedstaaten gemäß Artikel 44 Absatz 2 CTR geplant, um die Sicherheit von Teilnehmenden von klinischen Prüfungen zu gewährleisten und Informationslücken vorzubeugen?
12. Sind der Bundesregierung Vorfälle bekannt, in denen das CTIS-System widersprüchliche Mitteilungen an Antragssteller sendet, z. B. zunächst an Tag 10 eine automatisierte Meldung, dass die Validierung erfolgreich war, dann aber an Tag 15 eine Meldung, dass doch noch umfangreiche weitere Informationen (Request for Information, RFI) für die Validierung nötig seien?
13. Sind der Bundesregierung Vorfälle bekannt, in denen bei über das CTIS-System erfolgten Antragseinreichungen Fristen durch Mitgliedstaaten nicht eingehalten wurden und dies vom CTIS-System toleriert wurde?
14. Ist der Bundesregierung bekannt, dass das EMA Service Desk vor einer regelmäßigen Überlastung des CTIS- Systems zwischen 9 und 11 Uhr gewarnt hat, und dass CTIS wegen Wartungsarbeiten dienstags und donnerstags von 18 bis 21 Uhr sowie jeden ersten Samstag im Monat zwischen 10 und 14 Uhr nicht zur Verfügung steht?
15. Sind der Bundesregierung Vorfälle bekannt, in denen bei über das CTIS-System erfolgten Antragseinreichungen eine Bescheinigung, dass die Gebühr bezahlt wurde, von CTIS verlangt wurde, was aber bei vielen Mitgliedstaaten nicht möglich ist, weil Rechnungen erst nach Antragsbearbeitung seitens der Behörden erstellt werden?
16. Sind der Bundesregierung Vorfälle bekannt, in denen bei über das CTIS-System erfolgten Antragseinreichungen ein IT-Problem von CTIS es verhindert, neu hochgeladenen Dokumente einzureichen, wodurch die vorgegebene Antwortfrist nicht eingehalten und der Antrag wegen Fristüberschreitung implizit abgelehnt wurde?
17. Ist der Bundesregierung bekannt, dass beim erforderlichen Herunterladen von Änderungsanträgen aus CTIS immer alle vom Antragstellenden bereits zu der Studie eingestellten Dokumente in der generierten Zip.Datei enthalten sind, was dann händisch zu überarbeiten und auf die antragsrelevanten neu eingereichten Dokumente zu beschränken ist?

Ist der Bundesregierung bekannt, dass als Alternative zum Zip.Download eines Folgeantrags die neu eingereichten Dokumente ebenso wie bei Nachlieferungen innerhalb eines Antrags einzeln heruntergeladen werden müssen?

Ist die Bundesregierung der Ansicht, dass dies entsprechend den regulatorischen Vorgaben an das EU-Portal dem jeweils neuesten Stand der Technik entspricht und als benutzerfreundlich angesehen werden kann?
18. Ist der Bundesregierung bekannt, dass sich die bestehenden gravierenden technischen Mängel, welche im Zuge der Anwendungserfahrungen mit dem CTIS seit dem 31. Januar 2022 von Nutzern berichtet werden, in den letzten Monaten intensiviert haben ([https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/BAEK/Themen/Medizin\\_und\\_Ethik/Statement\\_Ake\\_k\\_CTIS\\_deutsch.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/BAEK/Themen/Medizin_und_Ethik/Statement_Ake_k_CTIS_deutsch.pdf)), und wie bewertet sie dies?

19. Teilt die Bundesregierung die Befürchtung der Fragesteller, dass angesichts der erheblichen und in jüngster Zeit zunehmenden technischen Fehler und Mängel des CTIS im Zuge der ausschließlichen Antragsabwicklung über das CTIS ab dem 31. Januar 2023 die Situation eintreten kann, dass die eingehenden Anträge durch die Behörden und die Ethik-Kommissionen nicht fristgerecht validiert und bearbeitet werden können?

Wenn ja, welche kurzfristigen gesetzgeberischen Maßnahmen plant die Bundesregierung für eine solche Situation?

20. Welche Ausgleichsmechanismen sind seitens der Bundesregierung kurzfristig geplant, um den vielfach erhöhten personellen Ressourcenaufwand zu kompensieren, der absehbar und längerfristig bei den Ethik-Kommissionen und Behörden aufgrund der derzeitigen technischen Defizite des CTIS entstehen wird, wenn Anträge auf die Durchführung von klinischen Prüfungen ab dem 31. Januar 2023 ausschließlich nur noch über das CTIS eingereicht und bearbeitet werden?

21. Wie gedenkt die Bundesregierung die aufgrund der Fehler und Mängel des CTIS bestehenden Probleme auf europäischer Ebene zu adressieren, und wann wird Sie dies tun?

22. Ist der Bundesregierung bekannt, dass Behörden maximale Fristen (10 oder 12 Tage) auf kürzere Rückmeldezeiten (z. B. 8 statt 10 Tage) bei formalen Rückfragen verkürzen, und wie bewertet sie dies?

23. Ist der Bundesregierung bekannt, dass die CTIS-Datenbank entgegen Artikel 98 Absatz 1 der Verordnung (EU) 536/2014 auch Unterlagen zu klinischen Prüfungen, für die vor dem 31. Januar 2022 eine Genehmigung beantragt wurde, entgegennimmt, obgleich diese bis zum 31. Januar 2025 der Richtlinie 2001/20/EG und nicht der Verordnung (EU) 536/2014 unterfallen?

Teilt die Bundesregierung die Auffassung, dass eine gleichwohl erfolgende (stillschweigende oder ausdrückliche sowie ggf. erneute) Genehmigung der betreffenden klinischen Prüfung nach der Verordnung (EU) 536/2014 rechtswidrig ist?

Was hat die Bundesregierung unternommen, um einer solchen missbräuchlichen Nutzung der CTIS-Datenbank entgegenzuwirken?

24. Wäre es nach Auffassung der Bundesregierung sinnvoll und möglich, dass CTIS die Nutzer automatisch per E-Mail benachrichtigt, wenn eine Maßnahme erforderlich ist oder die Behörde/Ethikkommission eine Rückfrage gestellt hat und Fristen zu laufen beginnen?

25. Ist der Bundesregierung das insbesondere in Deutschland relevante Problem bekannt, dass Prüfstellen einer klinischen Studie, die – wie es typischerweise bei Einzelpraxen niedergelassener Ärzte der Fall ist – nicht im Handelsregister eingetragen sind, vom Sponsor nicht bei „Organisation Management Service“ (OMS) eingetragen werden und daher auch nicht als Prüfstellen genehmigt werden können?

Wie bewertet die Bundesregierung den dadurch entstehenden Versorgungsnachteil für Patientinnen und Patienten im ambulanten Sektor?

Ist der Bundesregierung das Ergebnis der von der EMA für August angekündigten entsprechenden Überarbeitung von OMS bekannt, und wurde das geschilderte Problem dabei dauerhaft behoben?

26. Welche Dienstleister waren nach Kenntnis der Bundesregierung bisher für die Erstellung eines funktionsfähigen CTIS-Systems verantwortlich, und seit wann hat der derzeitige Dienstleister diese Aufgabe übernommen?



27. Wann wurde nach Kenntnis der Bundesregierung erstmals der Auftrag zur Erstellung des CTIS-Systems vergeben?
28. Waren die für CTIS definierten Funktionsmerkmale und die unabhängige Prüfung gemäß Artikel 82 Absatz 1 und 2 CTR im Rückblick ausreichend, um die Funktionsfähigkeit von CTIS vor dem Geltungsbeginn der CTR auf operativer Ebene sicherzustellen?
29. Welche Maßnahmen sind aus Sicht der Bundesregierung nach erfolgter Fehlerbehebung erforderlich, um die Funktionsfähigkeit des CTIS verlässlich zu überprüfen?
30. Hält die Bundesregierung die von der EMA getroffenen Maßnahmen zur Schaffung von Transparenz hinsichtlich der bestehenden Fehler, dem Plan ihrer Behebung und der Weiterentwicklung des CTIS gegenüber Antragstellern, Behörden, Ethik-Kommissionen, aber auch der Öffentlichkeit für ausreichend und angemessen?
31. Was hat die Bundesregierung unternommen, um gegenüber der Europäischen Kommission den Ernst der Lage für den Studienstandort und die klinische Forschung zu verdeutlichen?
32. Was hat die Bundesregierung unternommen, damit die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) schnellstmöglich und ohne Verzögerung die bestehenden Dysfunktionalitäten von CTIS in den nächsten Wochen und Monaten dauerhaft und zuverlässig beseitigt?
33. Hat die Bundesregierung Anstrengungen unternommen, um die zum 31. Januar 2023 ablaufende Übergangsfrist nach Artikel 98 Absatz 2 der Verordnung (EU) 536/2014, innerhalb derer ein Antrag auf Genehmigung einer klinischen nach altem Recht (d. h. der Richtlinie 2001/20/EG) gestellt werden kann, solange auszusetzen, bis die Funktionsfähigkeit des EU-Portals tatsächlich hergestellt und nachgewiesen ist?  
Wenn nein, warum nicht?  
Plant die Bundesregierung, diese Forderung auf nationaler und europäischer Ebene auch gesetzgeberisch zu unterstützen?
34. Was wird die Bundesregierung unternehmen, falls es keine solche Aussetzung der Übergangsfrist geben sollte, um eine alternative Lösung von der EU-Kommission einzufordern?
35. Welche Maßnahmen trifft die Bundesregierung, ggf. gemeinsam mit den übrigen Mitgliedstaaten der Europäischen Union, um sicherzustellen, dass die in den Verordnungen (EU) 2017/745 und 2017/746 (MDR, IVDR) vorgesehene harmonisierte Bewertung von klinischen Prüfungen mit Medizinprodukten und von Leistungsstudien bei einer künftigen Anwendung des EUDAMED-Systems nicht von ähnlichen Schwierigkeiten betroffen ist?

Berlin, den 16. Dezember 2022

**Friedrich Merz, Alexander Dobrindt und Fraktion**

*Vorabfassung - wird durch die lektorierte Version ersetzt.*

*Vorabfassung - wird durch die lektorierte Version ersetzt.*