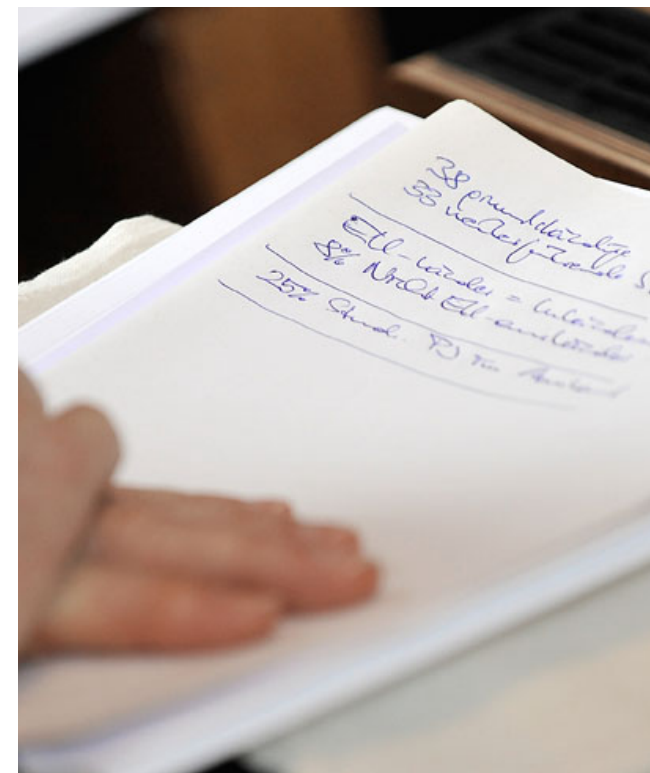




Die EU-VO: Was erwartet die universitäre Forschung?
32. Jahrestagung des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen

Klaus-Michael Debatin
Vorstandsvorsitzender
Universitätsklinikum Ulm





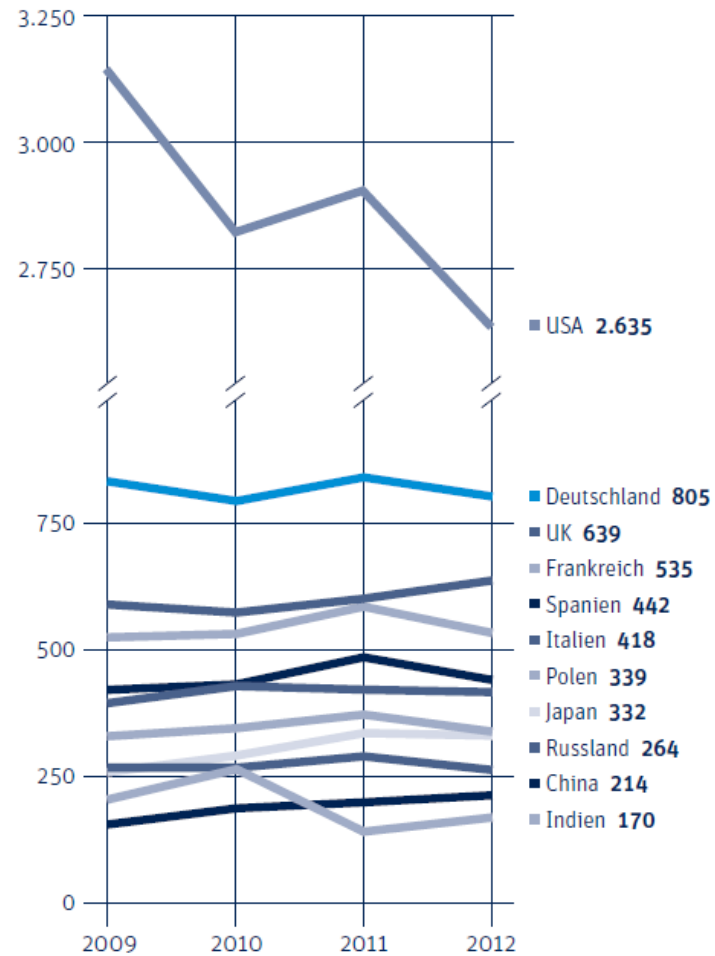
Ziel universitärer klinischer Forschung ist die Durchführung qualitativ hochwertiger klinischer Prüfungen zur Verbesserung der Behandlungsoptionen der Patienten.

Aufgrund knapper Ressourcen erfordert dies:

- eindeutige und – bei multinationalen klinischen Prüfungen – möglichst vereinheitlichte Regelungen
- möglichst geringen administrativen Aufwand

Bei der Zahl der Industrie-
initiierten klinischen
Arzneimittelprüfungen lag
Deutschland 2012 an
zweiter Stelle.

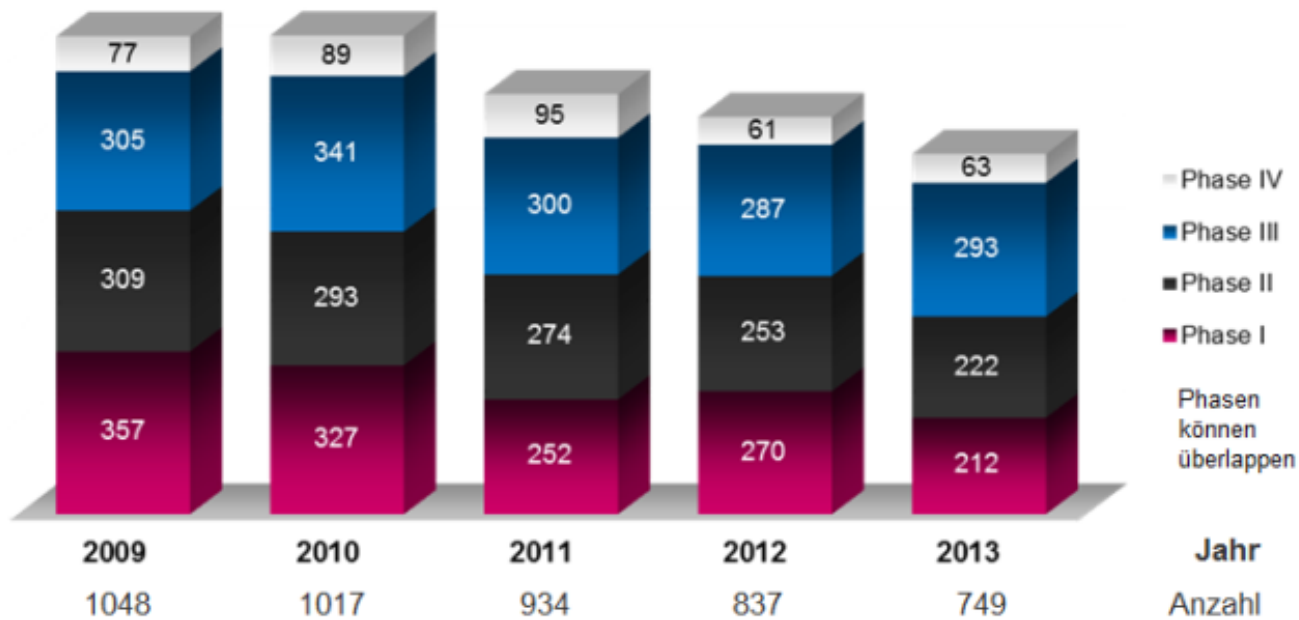
**Zahl Industrie-initiiertes klinischer Studien
im Ländervergleich**



Quelle: vfa auf Basis des Studienregisters clinicaltrials.gov; Stand: 2014

Klinische Prüfungen 2009 – 2013

Genehmigungsanträge beim BfArM



Quelle: PharmNet.Bund

ca. 20 % der europäischen klinischen Prüfungen sind akademisch initiiert

Annahme: zukünftig höhere Zahl multizentrischer und multinationaler klinischer Prüfungen erforderlich, da:

- Stratifizierung in Forschungsprojekten (personalisierte Medizin)
- mehr Studien zu Seltenen Erkrankungen erforderlich sind
- ...

Wir wollen und brauchen mehr Forschung, um weitere und bessere Behandlungsoptionen zu erschließen, und zwar sowohl akademisch initiierte Forschung, als auch Industrie-gesponserte Forschung



Erwartung der Universitätsmedizin an die EU-VO daher:

- Harmonisierte Regelungen
- Verringerung des administrativen Aufwands

Umsetzung der Erwartungen in der EU-VO:

- Einheitliches Antragsdossier für alle klinischen Prüfungen mit AM
- Ein zentrales Portal, über das alle Antragsunterlagen eingereicht werden
- Eine zentrale Datenbank, die alle Daten zu einer klinischen Prüfung enthält (zumindest in Teilen auch öffentlich zugänglich)
- Planbarer Beginn der klinischen Prüfung in Europa (einheitliche Fristen)
- Austausch von Expertise unter den MS: Qualität / Sicherheit der Prüfungsteilnehmers ↑

Herausforderungen in der Umsetzung der EU-VO aus Sicht der universitären Forschung

- Gestaltung der nationalen Prozesse für die Bewertungsverfahren / Zusammenspiel von Ethik-Kommissionen und Bundesoberbehörden
- Aufstellung der Ethik-Kommissionen für die neuen Aufgaben (knappe Fristen / Wegfall LKP-Funktion zur Festlegung der zuständigen EK)
- Auf nationaler Ebene: Integration der strahlenschutzrechtlichen Genehmigung in das Genehmigungsverfahren
- Technische Umsetzung der Anforderungen an die Funktionalität von EU-Portal und EU-Datenbank
- Prozessumstellungen bei den Sponsoren klinischer Prüfungen
- Ausgestaltung anderer Aspekte, die der nationalen Regelung überlassen sind, z. B. Gruppennützige Forschung an nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen



Titel des Vortrags: EU-VO: Was erwartet die universitäre Forschung?

Im Sinne von:

„Welche Erwartungen hat die universitäre Forschung an die konkrete Umsetzung der EU-VO?“

und / oder :

Im Sinne von:

„Was kommt durch die EU-VO auf die universitäre Forschung zu?“

Gestaltung nationaler Prozesse

- Verfahren des Zusammenspiels von EK und Bundesoberbehörden (BOB) ist neu zu regeln – wichtig:

Effiziente (in Europa konkurrenzfähige) Abstimmungsprozesse, die eine hohe Qualität der Bewertung sicherstellen

- Denkbar z. B.:
 - Parallele (oder auch gemeinschaftliche) Prüfung der Unterlagen (für bestimmte Themen wie Prüfmedikation nur Prüfung durch BOB)
 - Erstellung des Berichtsentwurfs durch einen Partner (sinnvoll durch BOB aufgrund der Fristen)
 - Ergänzung bzw. Kommentierung des Berichtsentwurfs durch den anderen Partner im Bewertungsverfahren

Beteiligung der Ethik-Kommissionen: neue Verfahren / Prozesse erforderlich I

- Neue Festlegung des Verfahren zur Bestimmung der zuständigen EK (LKP fällt weg)
 - vorstellbar: nach verfügbaren Kapazitäten, sofern z.B. automatisierte Zuordnung möglich
 - Nach Qualifikation / Indikationen, aber:
 - Gibt es Schwerpunkte bei den EK?
 - Wegfall der breiten Kompetenz einer EK für nicht-AMG Studien
 - Was ist, wenn Prüfer bei Teil I initial noch nicht bekannt?
- Verfahren, falls Prüfer nicht in dem bisherigen Zuständigkeitsbereich der zuständigen EK angesiedelt ist
 - erforderlich: Anpassungen Landes-/Dienstrecht

Beteiligung der Ethik-Kommissionen: neue Verfahren / Prozesse erforderlich II

- Zu diskutieren: Kann und soll das bisherige Beteiligungssystem beibehalten werden?
 - Einbindung lokaler EK in Teil I (zentrale Aspekte)?
 - Einbindung lokaler EK in Teil I (zentrale Aspekte) und II (nationale Aspekte)?
 - Keine Einbindung lokaler EK in Teil I und II?
- Einbindung lokaler Ethik-Kommissionen in Teil I ist wahrscheinlich aufgrund der kurzen Fristen im Verfahren nicht haltbar.

Beteiligung der Ethik-Kommissionen: neue Verfahren / Prozesse erforderlich III

- Hoher Anspruch an die **Ethik-Kommissionen**: Welche Anpassungen sind nötig, damit (universitäre) Ethik-Kommissionen weiterhin in den Bewertungsprozess von Arzneimitteln involviert sein können?
 - Strukturen und Ausstattung erforderlich, um hohe Kompetenz und Organisation und die Einhaltung der knappen Fristen zu gewährleisten
 - zu Bedenken: neue Kommunikationswege mit BOBs und anderen EKs / Kurzfristige Abstimmungen
 - Wie kann die ausreichende finanzielle Ausstattung / Ausstattung mit personellen Ressourcen sichergestellt werden?
 - zu Bedenken: ehrenamtliche Tätigkeiten
 - Sinnvoll: Qualifizierende Registrierung

Beteiligung der Ethik-Kommissionen: neue Verfahren / Prozesse erforderlich IV

- Verlieren universitäre Ethik-Kommissionen, die nicht an dem Prozess (insbesondere als zuständige EK) teilnehmen, an wichtiger Expertise, die auch bedeutsam für die Bewertung anderer klinischer Studien ist?
- Wie ist der Artikel 9* zu bewerten: ist z. B. die lokale Bewertung eines Prüfzentrums noch möglich?

...Personen, die den Antrag validieren und bewerten, keine Interessenskonflikte haben, unabhängig vom Sponsor der Prüfstelle und den beteiligten Prüfern und den Personen, die die Prüfung finanzieren sowie frei von jeder anderen unzulässigen Beeinflussung sind.

Integration der strahlenschutzrechtlichen Genehmigung in das Genehmigungsverfahren

•Neben Genehmigung durch BfArM / PEI und EK sind ggf. weitere Genehmigungen national erforderlich, insbesondere nach Strahlenschutzgesetz, aber:

➤ Die *Euratom-Richtlinie* wird nicht durch die VO berührt.

•Probleme für klinische Prüfungen durch strahlenschutzrechtliche Genehmigung durch BfS sind bekannt (keine Fristen!).

•Lösungsmöglichkeiten:

- Alle erforderlichen Genehmigungen sollten innerhalb der in der Verordnung festgelegten Fristen abgestimmt werden und zu einem einzigen Bescheid führen
- Genehmigung über BfArM/ PEI oder Ethikkommission zumindest für vereinfachtes Verfahren (Begleitdiagnostik) oder über BfS, aber dann im gleichen Verfahren

Integration der strahlenschutzrechtlichen Genehmigung

Handlungsbedarf bei klinischen Studien / BfS-Genehmigung Schreiben vom 22.10.2014

*Sehr geehrte Frau Bundesministerin Dr. Hendricks,
sehr geehrte Frau Bundesministerin Professor Dr. Wanka,
sehr geehrter Herr Bundesminister Gröhe,*

*wir wenden uns mit diesem Schreiben an Sie als die Ministerinnen/Minister,
deren Häuser in einer gemeinsamen Anstrengung eine Lösung für ein seit
Jahren drängendes Problem herbeiführen könnten.*

....

- **Unterzeichnet von 38 Organisationen, u. a. dem MFT
Medizinischer Fakultätentag**

EU-Portal und EU-Datenbank I

- Enorm große Datenmengen, gleichzeitiger Zugriff von einer Vielzahl von Benutzern, zahlreiche unterschiedliche Funktionalitäten:
 - Funktionen und Umgang müssen **alltagstauglich** und **benutzerfreundlich** sein
 - Empfehlung von Stresstests mit Hilfe eines Piloten und einer Testoberfläche
 - Datensicherheit / Klarheit über die Daten, die öffentlich zugänglich sind
- Alle Prozesse, die über Portal und Datenbank erfolgen sollen, müssen abgebildet sein und sollten einem Audit unterzogen werden:
 - gilt auch für Prozesse der Abstimmung zwischen den MS und innerhalb eines MS

EU-Portal und EU-Datenbank II

- Alle Informationen / Dokumentation in Hinblick auf die Genehmigung einer klinischen Prüfung sollten ausschließlich über das EU-Portal ausgetauscht und dort gespeichert werden:
 - nur eine Datenquelle für alle Informationen zu einer klinischen Prüfung
- Auf bereits eingegebene Daten sollte im Falle eines erneuten Antrags zugegriffen werden können (wichtig z. B. bei Fristversäumnis).
- EU-Portal und EU-Datenbank sollten einen automatisierten Transfer von Daten zu Primär – oder Partnerregistern des WHO ICTRP ermöglichen.

*‘Draft Functional specifications for the EU portal and EU database to be audited’
Draft’ (EMA/42176/2014)*

Kommentare eingereicht bei der EMA am 31.10.2014

Was kommt auf die universitäre Medizin als Sponsor zu?

- Umstellung der Prozesse

- Wie kann man mit den knappen Fristen im Verfahren so umgehen, dass es nicht zu dauernden Fristversäumnissen und damit erforderlichen Neueinreichungen kommt (Zeit / Geld)
- Umgang mit Übergangsfristen / paralleler Geltung der alten und neuen gesetzlichen Bestimmungen
 - insbesondere bei Langzeitstudien
 - längere Zeit zwei parallele QM-Systeme gültig

- Anpassung eines Großteils des SOP-Systems Schulungen der Studienmitarbeiter auf die neuen Anforderungen und Prozesse

- Regelungen hinsichtlich der vom Sponsor zu erteilenden Berechtigungen für die Eingabe der Daten in das Portal

Langzeitstudien

- Studien mit Laufzeiten von 10 Jahren oder länger (z.B. onkologische Studien zum Teil 5 Jahre Rekrutierung+ Behandlung + 5 Jahre Follow up), die noch unter der „alten“ Richtlinie begonnen wurden

Problem: Vorgehen bei / nach Umstellung auf EU-Verordnung nach Ende der Übergangsfrist?

Wer wird Reporting Member State?

Land mit Sitz Sponsor?

Umgang mit Daten?

Im alten Portal Studie zu Ende führen und automatisierte Überführung in das neue Portal?

Umgang SAE-Management?

Weiterhin direkte Meldung an BOB?

Sprache?

Keine nachträgliche Übersetzung;
Wenn Englisch erforderlich, dann Übersetzung durch EMA zu finanzieren

Was kommt auf die universitäre Medizin als Sponsor zu?

- Ausgefeiltes „Meldesystem“ für die Eingabe aller geforderten Informationen notwendig
 - z. B. Status der klinischen Prüfung in jedem betroffenen Mitgliedstaat innerhalb von 15 Tagen nach definierten Meilensteinen
 - wie kann man die Prüfzentren so einbinden, dass diese ihren vielfältigen Meldepflichten im Hinblick auf den Status der klinischen Prüfung nachkommen, damit der Sponsor seine Verpflichtungen erfüllen kann
- Welche vertraglichen Absicherungen sind erforderlich, z. B. im Hinblick auf die neu eingeführte Ko-Sponsorregelung mit ihren verteilten Verantwortlichkeiten?

Was kommt auf die universitäre Medizin als Sponsor zu?

- Qualifizierung der Prüfer / Hauptprüfer:
 - welche Vorgaben machen wir am Standort (Kurse?)
 - Aktualisierung der Unterlagen mit Bezug auf Expertise für die entsprechende klinische Prüfung
- Überwachungspflichten des Sponsors, z. B. in Bezug auf die Meldung schwerwiegender Verstöße* gegen VO und / oder Prüfplan (innerhalb von 7 Tagen nach Kenntnis):
 - Ist der Verstoß schon verifiziert?
 - Sind die Meldungen öffentlich einsehbar?
 - bei Verstößen an eigener Einrichtung: Selbstanzeige?
 - Implikationen eines solchen Verstoßes bzw. der Meldung solche Meldung?

Gruppennützige Forschung

- **Grundsätze in Verordnung:**
 - Schutz des Individuums u. Anspruch auf Unversehrtheit (27)
 - Behandlung für ältere Menschen/ psychisch Kranke soll verbessert werden (15)
- **Gruppennützige Forschung entsprechend der EU-VO bei nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen möglich, wenn...**
 - direkter Zusammenhang zu lebensbedrohlicher KH/ Invalidität und
 - nur minimales zusätzliches Risiko u. Belastung
- **Vorschlag:**
 - Spielraum der EU-VO sollte auch für Deutschland genutzt werden, keine strengeren nationalen Regelungen: ethische Abwägung im Einzelfall erscheint sinnvoller

Zusammenfassung

- Viele Aspekte / Verfahren sind noch im Detail zu regeln
- Fristen stellen für alle Beteiligten eine Herausforderung dar
- Die technische Umsetzung von EU-Portal und EU-Datenbank wird zentral dafür sein, ob sich die positiven Aspekte der EU-VO für die universitäre Forschung realisieren lassen
- Die Diskussion mit den betroffenen Stakeholdern auf nationaler und europäischer Ebene ist wichtig und sehr positiv zu werten
- Diese Einbindung der Stakeholder sollte unbedingt fortgesetzt werden

Wir befinden uns alle derzeit noch im Denk – und Diskussionsprozess!

Die frühzeitige Beschäftigung mit den Herausforderungen erleichtert (hoffentlich) den Übergang von Richtlinie auf Verordnung.