

Auswirkungen der 12. AMG-Novelle auf die klinische Forschung in Deutschland, Bilanz nach einem Jahr:

Bilanz der Neuregelungen aus Sicht der forschenden Arzneimittelhersteller

Dr. Dieter Götte

Erwartungen an die EU-Direktive

- **Vereinfachung und Vereinheitlichung der Rahmenbedingungen für klinische Studien in der EU**
- **Verbesserung der Qualität klinischer Studien**
- **Stärkung der Rechte, der Sicherheit und des Wohlergehens von Studienteilnehmern**
- **Bessere Nachvollziehbarkeit von Studienergebnissen**
- **Standardisierung bei EU Multicenter-Studien**
- **Zeitersparnis und Kostensenkung**

Antrag an Ethik-Kommissionen (EK)

- **Begleitschreiben an federführende EK**
- **Begleitschreiben an mitbeteiligte EK**
- **Anlagen (2 - 10-fach)**
 - **Prüferinformation**
 - **aktuelle präklinische Daten**
 - **Prüfplan**
 - **Ziele der Studie**
 - **Charakterisierung der Prüfpräparate**
 - **Charakterisierung der Probanden**
 - **Begründung der Geschlechterverteilung**
 - **Beschreibung der unterschiedlichen Methoden**
 - **Erklärung zu Sperrfristen**

Antrag an Ethik-Kommissionen (EK)

- Vereinbarungen zwischen Sponsor und Prüfer
- **Kriterien für vorzeitige Beendigung**
- Plan für Weiterbehandlung nach Studienende
- ablehnende Voten anderer EKs
- **studienrelevante Unterlagen**
- **Probanden-Aufklärung**
- Erklärung zum Datenschutz
- Begründung des Honorars
- **Versicherungsnachweis**
- Angaben zur Finanzierung

Antrag an Ethik-Kommissionen (EK)

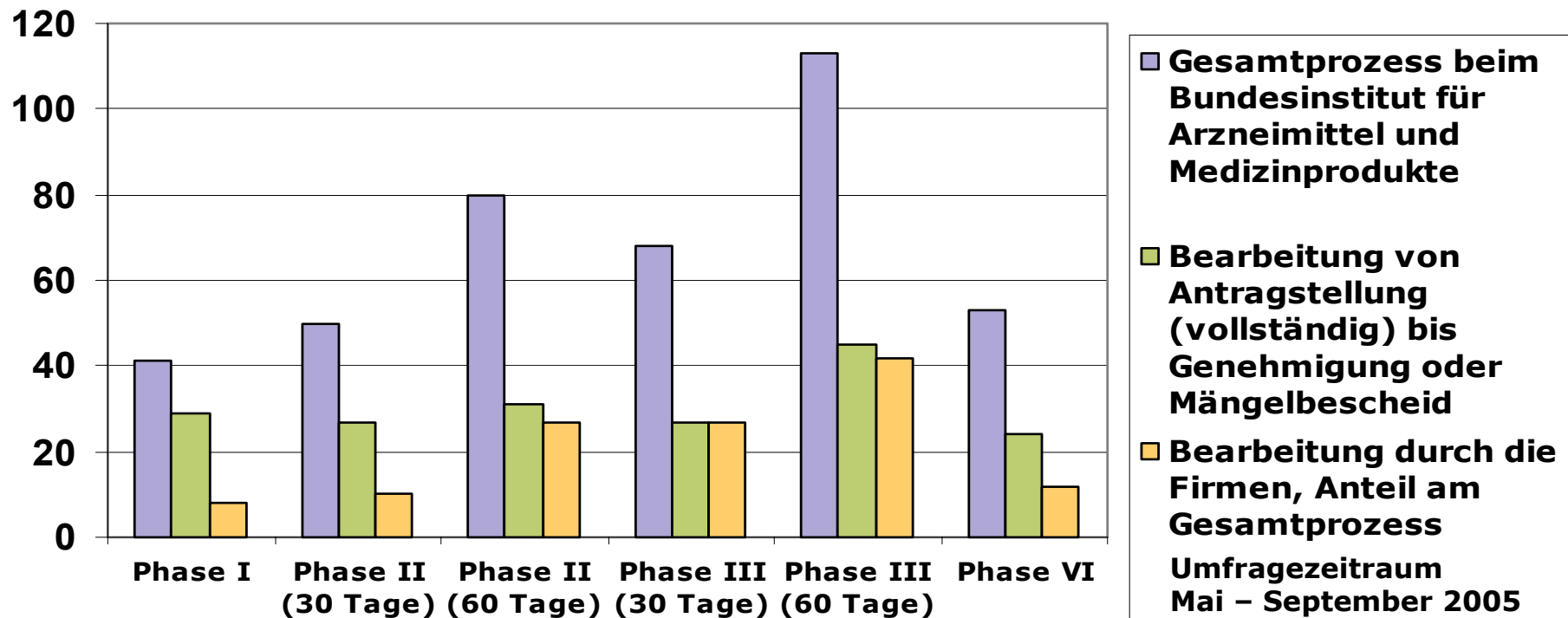
- Nachweis der Qualifikation des Prüfarztes/-zentrums
- Begründung für „Nicht-Arzt“
- **ergänzende Studien-relevante Angaben**
 - Liste Prüfstellen, Labors, Prüfarzte, EKs
 - Angaben zum Data Safety Monitoring Board (DSMB)
 - Registrierung der Studien
 - konkurrierende Studien
 - Liste votierender EKs
 - Liste aller Unterlagen

Antrag an Ethik-Kommissionen (EK)

Kommunikation zwischen Sponsor, federführender EK und mitbeteiligten EKs während einer Studie

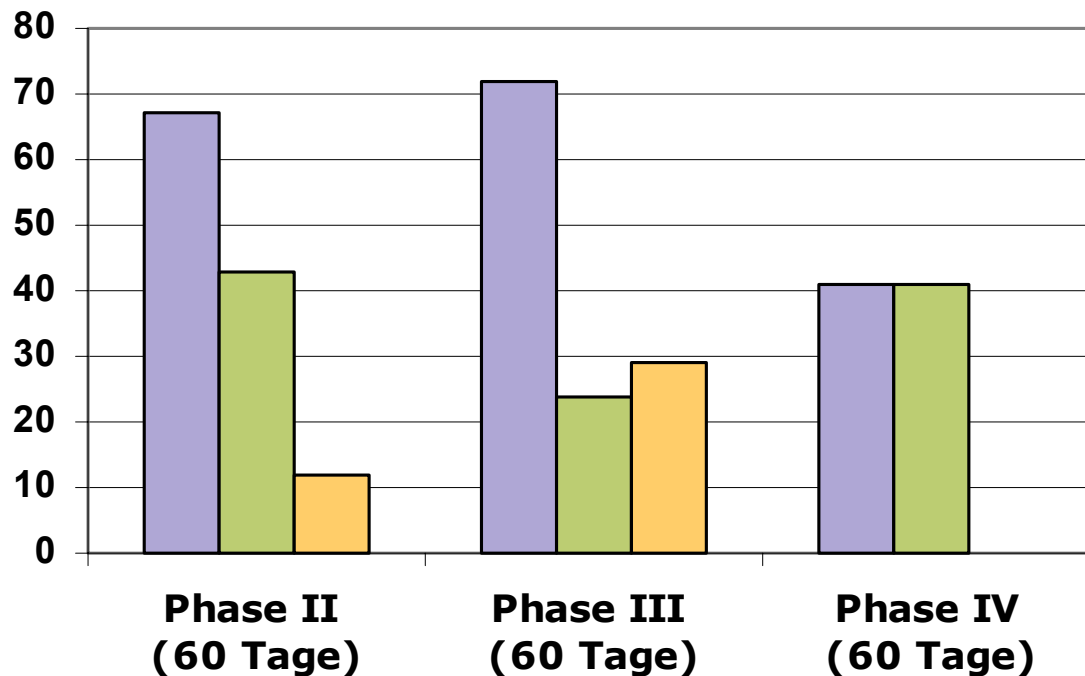
- **Prüfplanänderung**
- **Nachmeldung von Prüfzentren**
- **meldepflichtige Zwischenfälle mit Änderung der NRR**
- **vorzeitiges Studienende in einem Zentrum**
- **Unterbrechungen oder Abbrüche**
- **Neubewertung der „Prälinik“**

Genehmigungszeiten beim BfArM



56	67	50	67	50	67	Anteil unvollständige (%)
44	37	50	48	100	60	Anteil mit Mängelrüge (%)

Genehmigungszeiten beim PEI

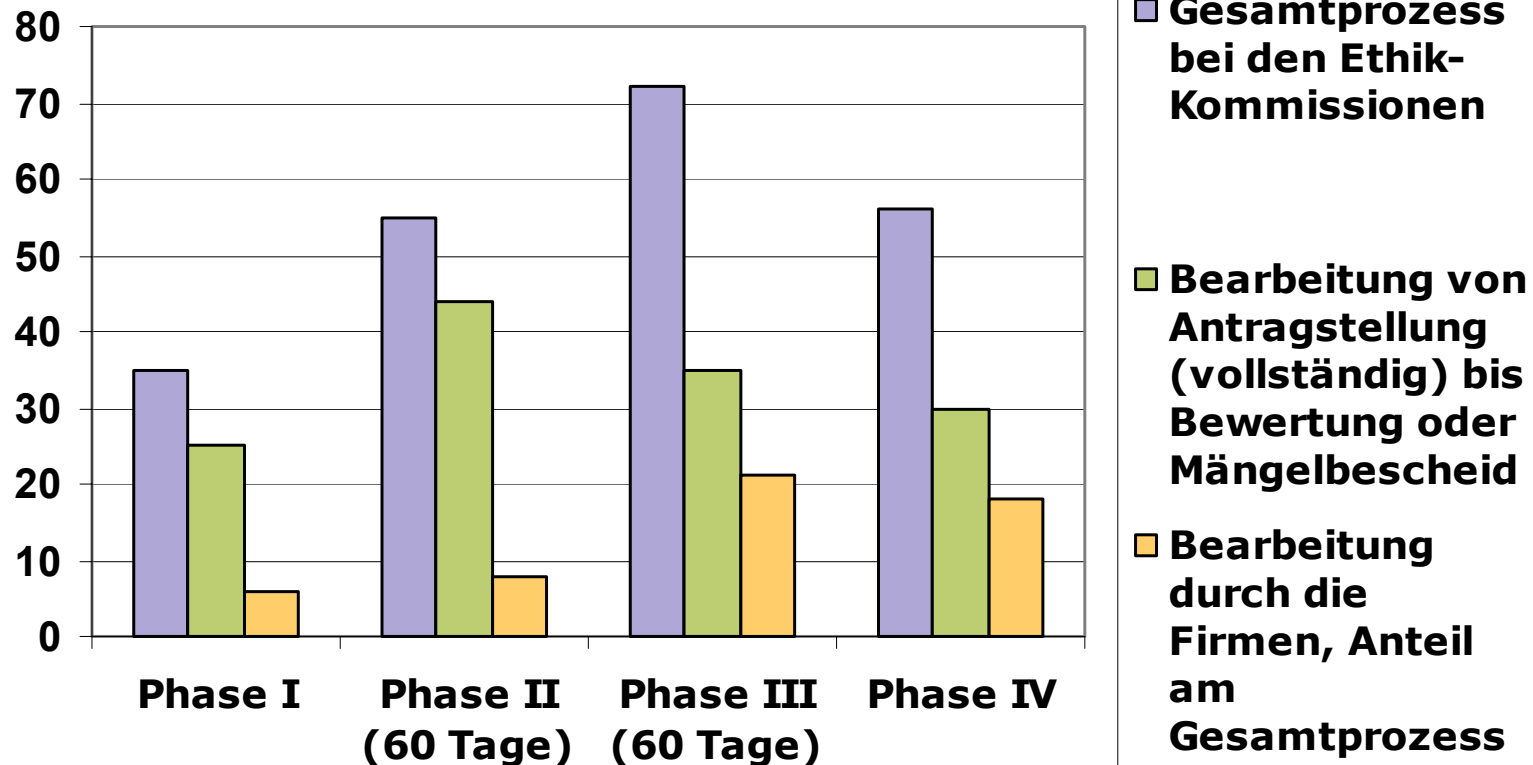


- **Gesamtprozess beim Paul-Ehrlich-Institut**
- **Bearbeitung von Antragstellung (vollständig) bis Genehmigung oder Mängelbescheid**
- **Bearbeitung durch die Firmen, Anteil am Gesamtprozess**

Umfragezeitraum
Mai – September 2005

20	20	0	Anteil unvollständige Anträge (in %)
60	67	0	Anteil von Anträgen mit Mängelrüge (in %)

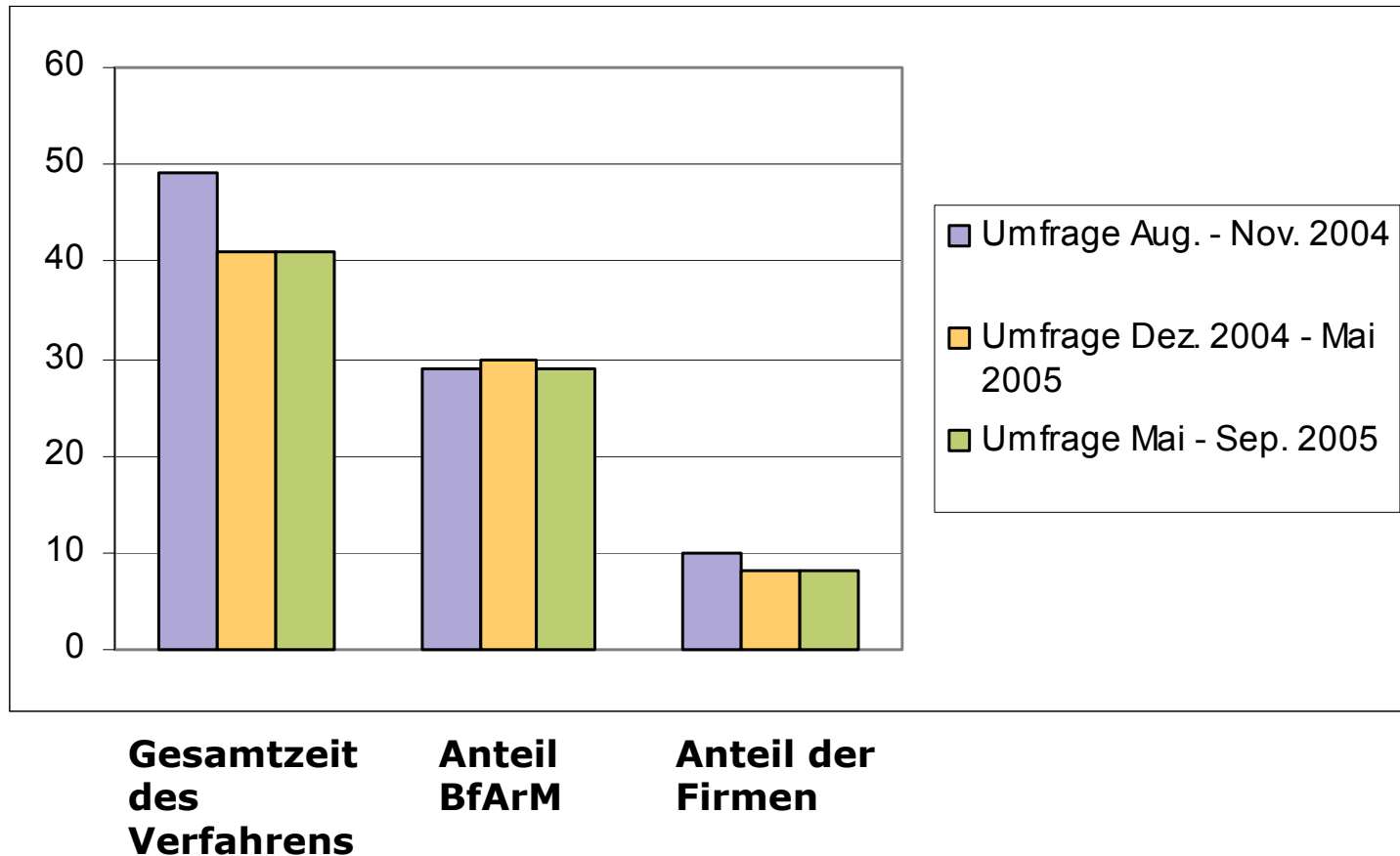
Bewertungszeiten bei Ethik-Kommissionen



40	36	36	33	Anteil unvollständige (%)
29	83	84	66	Anteil mit Mängelrüge (%)

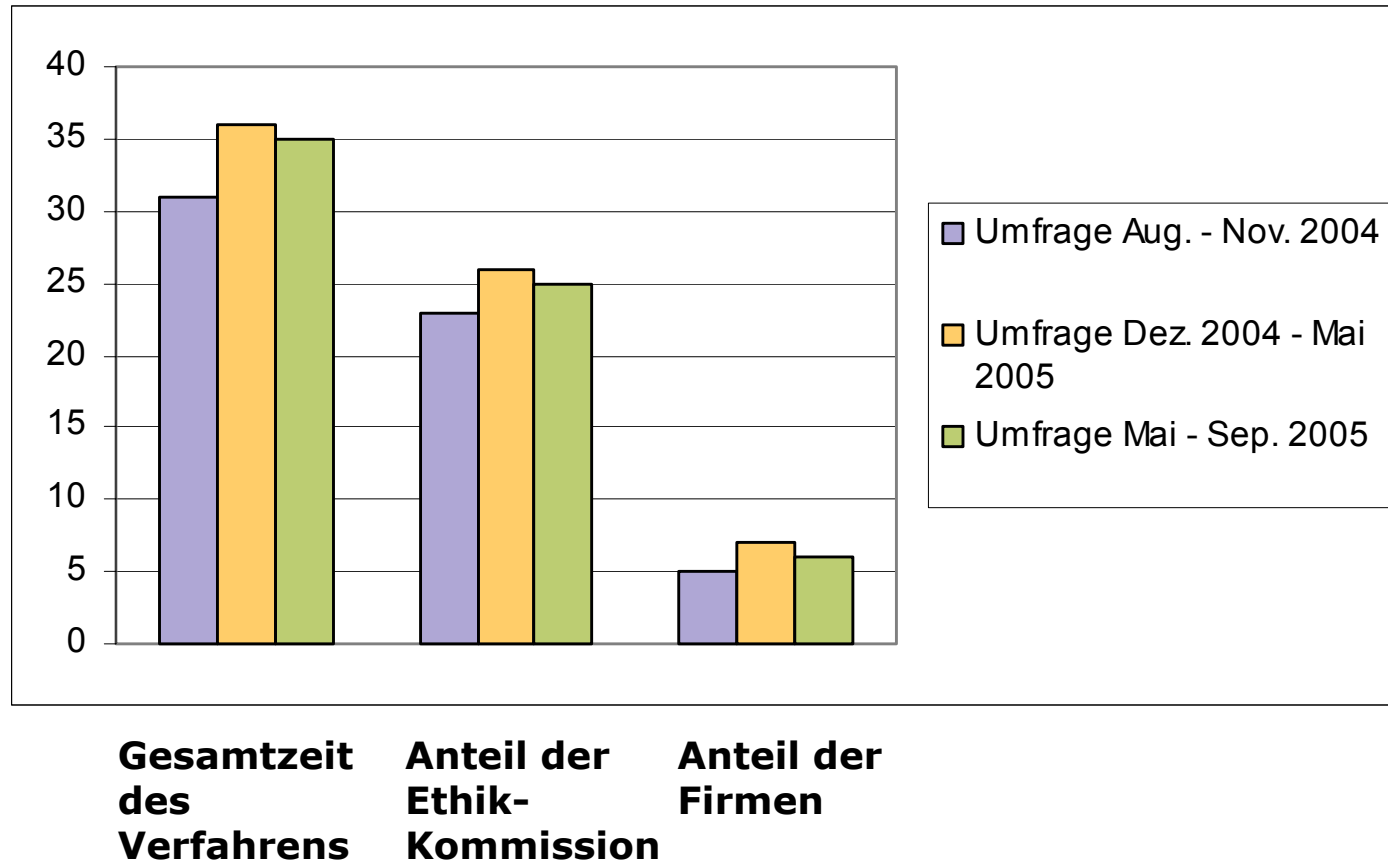
Entwicklung bei den Bewertungszeiten (BfArM)

- am Beispiel der Phase I



Entwicklung bei den Bewertungszeiten (EK)

- am Beispiel der Phase I



Gründe für Rückfragen und Mängelbescheide (BOB)

- **Untersuchungen zur Phototoxizität**
- **Labelling**
- **Qualität der Prüfsubstanzen**
- **Fehler bei EudraCT-Einträgen**
- **Untersuchungen zur Schwangerschaft**
- **Fehlende Spektren oder sonstige wissenschaftliche Angaben oder Belege**
- **Fehlende Unterschriften**

Gründe für Rückfragen und Mängelbescheide (Ethik-Kommissionen)

- **Patientenaufklärung**
- **Datenschutzregelungen**
- **Versicherungen: Bestätigungen, Versicherungsbedingungen**
- **Angaben zu wirtschaftlichen Interessen der Prüfer**
- **Abbruchkriterien**

Fazit aus der Umfrage zu den Bewertungszeiten

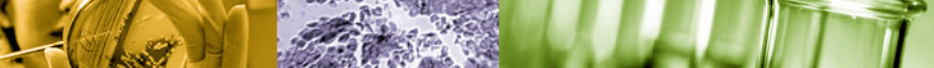
- **Kaum weitere Verkürzungen bei den Genehmigungsfristen im Vergleich zur letzten Umfrage**
- **3 Studien konnten die 14-Tage-Frist bei Phase I realisieren (nicht in der Auswertung enthalten).**
- **Weitere Verringerung beim Anteil unvollständiger Anträge**
- **Weitere Verringerung beim Anteil von Anträgen, die eine Mängelrüge erhalten haben.**
- **Weiterhin positiv: Gesprächsbereitschaft der Mitarbeit von EKen, BfArM und PEI**

Problemfelder

- **fehlende Vereinheitlichung der Anforderungen der 57 deutschen EKs**
- **unterschiedliche Anforderungen (Datenschutz, Amendments, Antragsformulare, Anzahl von Kopien usw.)**
- **unklare Anforderungen bei den SUSAR-Meldungen**
 - **Notwendigkeit einer NR-Bewertung durch Sponsor, LKP und SUSAR-Melder**
 - **Erhebung von Gebühren für die Bearbeitung**
 - **Pseudonymisierung**
 - **DSMB-Bewertung bei int. Studien sollten für EKs akzeptabel sein**
 - **SUSAR-Meldung nur aus betreffenden Studien (weltweit), keine Spontanmeldungen für bereits zugelassene Arzneimittel (4. Bekanntmachung!)**

Problemfelder

- **unterschiedliche Bewertung von Prüfzentren**
- **Nachweis der Qualifikation des Prüfarztes**
- **Änderungen an der Investigator's Brochure (IB) als Amendment melden (substantial amendment?)**
- **Wegeunfallversicherung**
- **Vorlage des endgültigen Case Report Form (CRF)**



Fazit:

- **Viele Erwartungen an die EU-Direktive haben sich auch wegen der unterschiedlichen Umsetzung in den EU-Mitgliedstaaten nicht erfüllt.**
- **Die Anforderungen an klinische Studien sind höher geworden.**
- **Bundesoberbehörden und Ethik-Kommissionen haben in konstruktiver Art und Weise dazu beigetragen, die neuen Verfahren pragmatisch und praxisorientiert umzusetzen.**
- **Es besteht aber noch in vielen Punkten Klärungs- und Harmonisierungsbedarf, der gemeinsam von Ministerium, den Bundesoberbehörden, dem AK Medizinischer Ethik-Kommissionen und dem VFA angegangen werden soll.**