

Prof. Burkhard Sträter • Sträter Rechtsanwälte, Bonn

Klinische Forschung in der EU – jetzt doch mit Ethikkommissionen

Entwurf der EU-Verordnung zur klinischen Prüfung finalisiert

Im Streiflicht Nr. 2 (2013), also genau vor einem Jahr, hatte der Autor zu dem Entwurf einer Verordnung der EU zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln und Medizinprodukten Stellung genommen. Viele Mitgliedstaaten, darunter auch Deutschland, sowie der Arbeitskreis der Ethikkommissionen haben zu jener Zeit heftige Kritik daran geübt, dass die Beteiligung von Ethikkommissionen bei der Kontrolle klinischer Forschung mit Arzneimitteln EU-rechtlich nicht mehr verankert werden sollte. Angesichts der heftigen weiteren Kritik – auch zu anderen Problemen – wurde kaum eine Chance gesehen, sich noch vor der Neuwahl des EU-Parlaments im Mai 2014 auf einen Kompromiss zu einigen. Im Dezember 2013 hat es vier *Trialog-Gespräche* zwischen Parlament, Kommission und dem Rat gegeben, die zu einem einvernehmlichen Wortlaut geführt haben. Der Entwurf der EU-Kommission ist in weiten Teilen wesentlich geändert worden. Das neue Ergebnis wird schon bald Gesetz. Das Organ des Europäischen Rates COREPER hat am 20.12.2013 zugestimmt. Der Gesundheitsausschuss des Europäischen Parlaments (ENVI) hat am 22.01.2014 positiv votiert. Das Europäische Parlament wird im Plenum am 10.03.2014 entscheiden. Man erwartet eine Publikation noch im Frühjahr 2014. In Kraft treten wird die Neuregelung jedoch erst frühestens zwei Jahre nach der Veröffentlichung. Dies war in der Tat ein Endspurt auf der Zielgeraden.

Damit wird der Entwurf nicht den Weg der geplanten Verordnung für Medizinprodukte nehmen. Dieser

wird trotz des hohen Handlungsdrucks, bedingt durch den PIP-Brustimplantate-Skandal in Frankreich, nicht vor der Neuwahl des Parlaments finalisiert. Es muss also einen Neustart geben. Auch insoweit sind Neuregelungen zur Durchführung der klinischen Prüfung zu erwarten. Die Europäische Kommission hat für Medizinprodukte ein System aufgelegt, das den nationalen Regelungen in §§ 20ff. MGP vergleichbar ist. Ein dezentrales Verfahren zur Konzertierung der Entscheidungen bei multinationalen Studien innerhalb der Europäischen Union ist auch für Medizinprodukte vorgesehen, jedoch als eine freiwillige Option, nicht als Zwang. Dadurch unterscheidet sich der Entwurf der Verordnung für die Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln maßgeblich.

Was hat sich in der Sache geändert?

Die wichtigste Änderung besteht darin, dass künftig die *Ethikkommissionen* beteiligt werden. Die Regelungen sehen ausdrücklich vor, dass sie parallel zum laufenden Genehmigungsverfahren der Behörden in den Mitgliedstaaten beteiligt werden dürfen. Wenn eine Ethikkommission national widerspricht, deren Votum für das gesamte Land gilt, hat der Mitgliedstaat das Recht zum „Qualified Opt-out“. Es ist also Aufgabe der Mitgliedstaaten, die Beteiligung der Ethikkommission zu organisieren und zwar im Rahmen der Zeitvorgaben, die für das Genehmigungsverfahren gelten.

Auch insoweit haben sich hinsichtlich der *Fristen* deutliche Änderungen ergeben. Die Phase der Validierung wird von 6 auf 10 Tage erweitert, das Assessment auf 45 Tage. Die Prüfungen des Teils I und II laufen parallel in denselben Fristen. Die Bewertungsfrist von 45 Tagen wird unterteilt in das „*Initial Assessment*“, an dessen Ende nach 26 Tagen der Reporting Member State den Entwurf eines Assessment Reports vorlegen muss. Binnen weiterer 12 Tage beginnt die sog. „*Coordinated Review Phase*“ zwischen RMS und CMS. An dessen Ende steht dann die sog. „*Consolidation Phase*“ von insgesamt 7 Tagen.

Der RMS hat das Recht, Unterlagen nachzufordern. In diesem Fall hat der Antragsteller die Pflicht, die Unterlagen binnen höchstens 12 Tagen nachzureichen. Die Bewertungs-

AUTOR



Prof. Burkhard Sträter
Sträter Rechtsanwälte
Kronprinzenstraße 20
53173 Bonn (Germany)
e-mail: straeter@straeterlawyers.de

frist für den Reference Member State verlängert sich dann von 26 auf 31 Tage.

Von besonderer Bedeutung ist die Verlängerung dieser Frist für bestimmte Produkte. Die Advanced Therapies Medicinal Products (ATMPs) und die gentechnologisch hergestellten Arzneimittel, z.B. monoklonale Antikörper, die unter Nr. 1 in der Verordnung (EG) 726/2004 definiert sind, kann die Frist um weitere 50 Tage verlängern. Die kritisierten kurzen Fristen im Entwurf der EU-Kommission wurden daher erheblich erweitert und unterscheiden sich damit von denen nach geltendem Recht nicht mehr wesentlich.

Erwähnenswert bleiben die Regelungen über den *sog. Legal Representative* in Art. 70 des Verordnungsentwurfs. Der Kommissionsentwurf hatte vorgesehen, hier eine „Kontaktperson“ zu schaffen, über die die Kommunikation geführt werden sollte. In der Amtlichen Begründung wird zu Recht darauf hingewiesen, dass es Europäischen Prinzipien entspricht, dass Verantwortliche für Produkte ihren Sitz in der Europäischen Union haben. Dies gilt z.B. für den Inhaber von Zulassungen aber auch nach der Produkthaftungsrichtlinie für Hersteller oder Importeure. Diesem Prinzip folgend ist weiterhin vorgesehen, dass Sponsoren mit Sitz außerhalb der Europäischen Union ein Legal Representative mit Sitz in der Europäischen Union haben müssen. Da dieser Punkt aber offenbar streitig war, hat man den Mitgliedsstaaten das Recht eingeräumt, auf den Legal Representative zu verzichten, allerdings unter der Bedingung, dass der Sponsor eine Kontaktperson innerhalb der Europäischen Union benennen muss, die den Behörden für die Kommunikation mit dem Sponsor zur Verfügung steht. Hier zeigt sich also ein fundamentaler Unterschied in der Frage, ob der Legal Representative verantwortlich und auch haftbar ist oder nur ein „Kommunikator“ sein soll. Wenn ein Mitgliedsstaat sich mit einem Kommunikator begnügt, wird der Sponsor aber

bei multizentrischen Studien nicht in Ländern prüfen können, die einen Legal Representative verlangen. Dies wird Handlungsdruck zur Nutzung des Legal Representative erzeugen.

EU-Datenbank – Bedeutung für das Verfahren und das Inkrafttreten

Es bleibt dabei, dass nach Art. 77 des EU-Entwurfs alle Anträge zur Genehmigung von klinischen Prüfungen (CTAs) in einem zentralen europäischen Portal eingereicht werden müssen. Dieses soll jedoch nicht mehr bei der EU-Kommission, sondern von der EMA eingerichtet werden. Da die Erfahrungen mit von der EMA eingerichteten Datenbanken durchaus unterschiedlich sind, schreibt Art. 78 vor, wie die Datenbank einzurichten ist, dass insbesondere eine Kompatibilität zum EVMPD nach Art. 57 der Verordnung (EG) 726/2004 hergestellt werden muss. Da diese Datenbank in 2014 komplett neu aufgelegt werden muss, weil der erste Anlauf misslungen ist, werden sich auch Auswirkungen auf das Inkrafttreten der Clinical Trial Regulation ergeben. Art. 78 a schreibt vor, dass die EMA dieses Portal einrichten soll. Das Management Board der EMA wird gestützt auf ein unabhängiges Audit an die Kommission berichten, ob die Funktionalität gewährleistet ist. Die Kommission wird danach dieses im offiziellen Journal der Europäischen Union veröffentlichen. An diese Veröffentlichung knüpft die Regelung über das Inkrafttreten an in Art. 93 des Verordnungsentwurfs. In Analogie zu den Übergangsregelungen für das neue Pharmakovigilanz-System sieht diese Regelung vor, dass die neue Verordnung frühestens sechs Monate nach der Publikation der Funktionalität des EU-Portals nach Art. 78 a Abs. 3 in Kraft treten kann, jedoch nicht früher als zwei Jahre nach Veröffentlichung der Verordnung im EU-Gesetzblatt. Die Formel für das Inkrafttreten lautet also: zwei Jahre + X + 1 + 2. Nach dem Zeitpunkt X treten die Übergangsvorschriften in Kraft, die vor-

sehen, dass Anträge für insgesamt drei Jahre noch nach altem Recht behandelt werden können. Der frühest mögliche Zeitpunkt für das Inkrafttreten wird daher etwa Mitte 2016 sein, wenn die EU-Kommission bis Ende 2015 die Funktionalität bestätigt. Die endgültige Abschaffung der Geltung alten Rechts damit frühestens Ende 2019, also zu einer Zeit, in der viele Mitarbeiter von pharmazeutischen Unternehmen nicht mehr im aktiven Dienst sein werden!

Bürokratieabbau? – Bedeutung für IITs

Für nicht-kommerzielle Studien, auch Investigator Initiated Trials (IITs) schafft das neue System besondere Herausforderungen, weil der Genehmigungsantrag mit Teil I und II auch für rein nationale Zulassungen nur über das EU-Portal möglich ist, und zwar selbst dann, wenn sie monozentrisch durchgeführt werden. Zur Veranschaulichung sei ein lokales Beispiel aus Bonn gestattet: Die Universität Bonn plant als Sponsor eine monozentrische Studie. Das BfArM wird diese bewerten müssen. Die lokale Ethik-Kommission der Universität ebenso. Eingereicht werden muss der Antrag allerdings in dem EU-Portal der EMA in London. Das Verfahren in der Ethikkommission muss parallel laufen. Es stellt sich dann nur noch die Frage, in welcher Sprache? Hier ist Art. 26 dem europäischen Prinzip gefolgt, dass keine der Sprachen die Offizielle ist. Jeder Mitgliedsstaat hat das Recht, die Sprache für das Antragsdossier zu definieren. Satz 2 erhält den Appell an die Mitgliedsstaaten in einem solchen Fall jedenfalls die Dokumentation in einer Sprache zu akzeptieren, die gemeinhin im medizinischen Umfeld verstanden wird. Ist dies nun ausschließlich englisch oder bei solchen Anträgen auch deutsch? Möglicherweise werden sich dann die Projektteamleiter (PTLs der EMA) in dieser Sprache üben müssen?! – So viel zum Thema Bürokratieabbau durch Zentralisierung.

Chefredaktion: Claudius Arndt. Sekretariat: Gudrun Geppert. Verlag: ECV · Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Baendelstockweg 20, 88326 Aulendorf (Germany). Tel.: +49(0)75259400, Fax: +49(0)7525940180. e-mail: redaktion@ecv.de. <http://www.ecv.de>. Herstellung: Rombach Druck- und Verlagshaus GmbH & Co. KG / Holzmann Druck GmbH & Co. KG. Alle Rechte vorbehalten.