

Bearbeitung von Anträgen klinischer Prüfungen mit Humanarzneimitteln entsprechend der Verordnung (EU) 536/2014 unter gleichzeitiger Berücksichtigung der gesetzlichen Vorgaben des Österreichischen Arzneimittelgesetzes (AMG)

Gemeinsames Pilotprojekt des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) und des Forums der Österreichischen Ethik-Kommissionen

Einleitung

Das hier vorgestellte Pilotprojekt wurde vom Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) und einer Arbeitsgruppe des Forums der Österreichischen Ethikkommissionen mit dem Ziel entwickelt, Prozesse für eine gemeinsame Bewertung von Genehmigungsanträgen für klinische Prüfungen von Arzneimitteln zu entwickeln, zu testen und zu optimieren. Die Vorarbeiten der deutschen Kollegen zum dortigen Pilotprojekt wurden bewusst genutzt und integriert, einschließlich der Übernahme von Textpassagen aus dem deutschen Leitfaden.

Hintergrund

Die Verordnung (EU) Nr. 536/2014 (nachfolgend CTR/„Clinical Trial Regulation“ genannt) legt ein einziges Genehmigungsverfahren klinischer Arzneimittelprüfungen fest. Pro Mitgliedstaat ist eine „einzige Entscheidung“ innerhalb eines kurzen Bewertungszeitraums zu treffen. Die Bewertung muss von einer angemessenen Anzahl von hinreichend qualifizierten und erfahrenen Personen gemeinsam vorgenommen werden. Die Genehmigungsverfahren beim Bundesamt und den Ethik-Kommissionen, die derzeit weitgehend unabhängig voneinander verlaufen, sind mit Wirksamwerden der EU-Verordnung aufeinander abzustimmen und in einem Prozess abzubilden.

Projektziele

Ziele dieses Pilotprojekts sind

- Erarbeitung von Prozessen zur gemeinsamen Bewertung
- Identifikation von Problemen und Entwicklung von Lösungsansätzen
- Erstellung und Abstimmung von Bewertungsberichten
- Erstellung eines Lastenhefts für Software-Applikationen
- Erarbeitung von Fachvorschlägen für durch die CTR notwendige Gesetzesänderungen

Prozesstestung und -optimierung folgen dabei einem schrittweisen „learning by doing“ Ansatz. Das Pilotprojekt wird mit ausgewählten, jeweils aktuell zu genehmigenden Anträgen durchgeführt.

Durch die Teilnahme am Pilotprojekt besteht für Sponsoren die Möglichkeit, ihre eigenen Prozesse an die Fristen und Verfahren der EU-Verordnung anpassen und testen zu können.

Beginn und Dauer des gesamten Pilotprojekts

Der Start des Pilotprojekts ist für das 3. Quartal 2016 vorgesehen. Bundesamt (www.basg.gv.at) und Forum der Österreichischen Ethikkommissionen (www.ethikkommissionen.at) werden auf ihren Internetseiten den konkreten Starttermin des Pilotprojekts bekannt geben. In dieser Bekanntmachung werden dann auch die am Pilotprojekt teilnehmenden Ethik-Kommissionen aufgeführt. Die Liste wird regelmäßig aktualisiert.

Die erste Phase des Piloten ist auf Klinische Prüfungen beschränkt, für die die Ethikkommission der Universität Graz zuständig ist. Weitere Leitethikkommissionen werden folgen.

Die Dauer des gesamten Pilotprojektes ist derzeit unbestimmt. Es ist aber vorgesehen, eine größere Zahl von klinischen Prüfungen in diesem Pilotprojekt zu bewerten. Das Ende des Pilotprojekts wird rechtzeitig auf den o.g. Internetseiten bekannt gegeben.

Welche Klinischen Prüfungen kommen in Frage?

Im ersten Schritt werden nur Erstanträge im Pilotprojekt bearbeitet, um die entsprechenden Prozesse zu etablieren. Zu einem späteren Zeitpunkt ist vorgesehen, auch die signifikanten Änderungen („substantial amendments“) im Pilotprojekt zu bearbeiten. Es können sowohl mono- wie auch multizentrische Anträge bewertet werden.

Ausgeschlossen sind Anträge, die gleichzeitig an der Voluntary Harmonised Procedure (VHP) teilnehmen, sowie Anträge für Arzneimittel für neuartige Therapien.

Fristen

Verfahren im Pilotprojekt sollen grundsätzlich gemäß den Vorgaben und Fristen der EU-Verordnung durchgeführt werden. Da die EU-Verordnung derzeit aber rechtlich noch nicht wirksam ist, erfolgen die Genehmigung bzw. zustimmende Bewertung auf der Basis des Arzneimittelgesetzes (AMG). Damit ist sichergestellt, dass durch die Teilnahme am Pilotprojekt keine rechtlichen Nachteile für die jeweiligen Sponsoren, Behörde und Ethikkommissionen erwachsen.

Eine Verletzung der Fristen der EU-Verordnung durch einen teilnehmenden Sponsor führt nicht zu einer impliziten Rücknahme bzw. Ablehnung seines Genehmigungsantrags. Umgekehrt führt eine Verletzung der Fristen der EU-Verordnung durch das Bundesamt oder eine Ethikkommission nicht zu einer Genehmigung, es sei denn, dass diese auch auf der Basis der aktuellen Rechtslage eingetreten wäre bzw. ist.

Verfahrensführung

Die verfahrensleitende Kommunikation erfolgt nur über das BASG („National Contact Point“). Weiterleitung von Unterlagen und Kommunikation von und mit der LEK wird vom BASG administriert. Die LEK übernimmt die Koordination mit den lokalen Ethikkommissionen.

Information vom BASG an den Antragsteller erfolgt über die in Abschnitt C des Antragsformulars genannte E-Mail-Adresse. Information vom Antragsteller an das BASG erfolgt über die E-Mail-Adresse für klinische Prüfungen (clinicaltrials@ages.at).

Da zwischen Sponsoren, Ethikkommissionen und Bundesamt derzeit keine Infrastruktur zur Verschlüsselung von E-Mails existiert, erfolgt die E-Mail-Übermittlung unverschlüsselt. Sponsoren, die eine Kommunikation im Verfahren per (unverschlüsselter) E-Mail ablehnen, können nicht am Pilotprojekt teilnehmen. Eine Verschlüsselung der übermittelten Dokumente ist jedoch möglich (z.B. Eudralink).

Projekttablauf

Vorbereitung

Vor Beginn des Verfahrens muss der Sponsor zunächst ermitteln, ob die zuständigen Ethik-Kommissionen am Pilotprojekt teilnehmen. Eine aktuelle Liste der teilnehmenden Ethik-Kommissionen wird auf den Internetseiten des Bundesamtes und des Forums der Österreichischen Ethikkommissionen publiziert (s.o.).

Die erste Phase des Piloten ist auf Klinische Prüfungen beschränkt, für die die Ethikkommission der Universität Graz zuständig ist. Weitere Leitethikkommissionen werden folgen.

Der Sponsor, der mit seinem Antrag am Pilotprojekt teilnehmen möchte, richtet maximal 14 Tage vor der geplanten Einreichung des Antrags eine gemeinsame formlose E-Mail an das Bundesamt und die LEK. Die E-Mail muss folgende Angaben umfassen:

- EUDRA-CT-Nummer
- Titel der klinischen Prüfung
- Geplantes Datum der Einreichung
- Liste der geplanten LEK und der beteiligten lokalen Ethik-Kommissionen

Antragstellung

Die initiale Antragstellung muss an das BASG und die LEK gleichzeitig erfolgen. Der Sponsor kann von der in der EU-Verordnung vorgesehenen Option einer zeitlich getrennten Einreichung der Unterlagen zu Teil I und Teil II im Rahmen des Pilotprojektes keinen Gebrauch machen. Der Antrag muss die in Anhang I aufgeführten Dokumente enthalten.

Die Übermittlung an das BASG erfolgt gemäß der Elektronischen Einreichverordnung beim Bundesamt auf einem Datenträger mit Begleitschreiben. Die Unterlagen sind gemäß der Ordnerstruktur gemäß Anhang I zu ordnen.

Die Übermittlung an die LEK erfolgt über das ECS System der Ethikkommission Graz. Bei der Einreichung ist die Einreichfrist (der Stichtag) der Ethikkommission Graz zu beachten.

Für den Piloten gilt als Eingangsdatum der Zeitpunkt, an dem die Unterlagen bei BASG und EK eingelangt sind. Dieser Eingang (Pilot) wird separat bestätigt und kennzeichnet den Start des Piloten.

Validierung

Mit dem Tag nach Eingang (Pilot) des Antrags beginnt die gemeinsame Validierung. Formale Nachforderungen der LEK werden dem BASG innerhalb der Validierungsphase von **10 Tagen (CTR)** zur Kenntnis gebracht.

War der Antrag bereits bei der Antragstellung in allen Aspekten ordnungsgemäß, erhält der Sponsor eine Bestätigung der formalen Vollständigkeit für Behörde und LEK spätestens am Ende der Validierungsphase.

Liegen bei der Validierung Mängel vor oder fehlen relevante Unterlagen, die bewirken, dass der Antrag insgesamt nicht ordnungsgemäß ist, erfolgt eine Validierungsnachforderung durch das BASG, die für BASG und LEK fristhemmend ist. Nachforderungen der LEK werden dabei gekennzeichnet. Dem Sponsor wird eine Frist von **10 Tagen (CTR)** zur Mängelbehebung gesetzt. Das entsprechende Antwortschreiben des Sponsors (E-Mail) ist an das BASG zu senden.

Kann die Frist von 10 Tagen nicht eingehalten werden, kann der Sponsor unter Angabe von Gründen per E-Mail um Fristerweiterung ansuchen. Diese Tatsache wird im Verfahren vermerkt, aber das Verfahren an sich nicht abgebrochen.

BASG und LEK prüfen die nachgereichten Unterlagen innerhalb von **5 Tagen (CTR)** nach Eingang beim BASG. Gelangen BASG oder LEK zu der Auffassung, dass die Unterlagen trotz Nachreichung weiterhin nicht ordnungsgemäß sind, wird das Pilotverfahren abgebrochen und als reguläres Verfahren weitergeführt.

Begutachtung

Nach erfolgreicher Validierung wird der Antrag durch BASG und LEK inhaltlich bewertet. Unterlagen, für die nur das BASG (z.B. Herstellungsdossier) oder nur die LEK (z.B. PatientInneninformation) zuständig sind, werden getrennt begutachtet. Die Begutachtung von Protokoll und Investigator's Brochure erfolgt gemeinsam. Für die Bewertung der Eignung der Prüfzentren und Prüfer berücksichtigt die Leitethikkommission die Stellungnahmen der beteiligten lokalen Ethik-Kommissionen (falls notwendig und zeitlich möglich).

Sofern ein Antrag nicht unmittelbar genehmigt bzw. zustimmend bewertet werden kann, erhält der Sponsor vom Bundesamt innerhalb von **26 Tagen** eine gemeinsame Mängelliste. Mängel des BASG werden von Mängeln der EK formal getrennt.

Hat das BASG keine Einwände, gelten die Einwände der EK im Pilotverfahren als fristhemmend im Sinne des §40 Abs.2 AMG.

Hat die Ethikkommission keine Einwände, wird zu diesem Zeitpunkt gemäß der derzeitigen Gesetzgebung auch im Piloten ein Ethikvotum erstellt.

Mängelbeantwortung

Die Frist für die Beantwortung von inhaltlichen Mängeln beträgt **12 Tage (CTR)**. Das gemeinsame Antwortschreiben mit getrennter Beantwortung der Mängel des BASG bzw. der EK ist an das BASG zu richten (Anschreiben und CD). Gleiches gilt für geänderte oder unterstützende Unterlagen. Nach Begutachtung erteilt die Behörde nachfolgend den Bescheid. Gemäß der derzeitigen Gesetzgebung erstellt auch im Piloten die zuständige LEK ihr Votum.

Kann die Frist von 12 Tagen nicht eingehalten werden, kann der Sponsor unter Angabe von Gründen per E-Mail um Fristerweiterung ansuchen. Diese Tatsache wird im Verfahren vermerkt, aber das Verfahren an sich nicht abgebrochen.

Die pharmazeutischen Qualitätsunterlagen zu den Prüfpräparaten (chemistry, manufacturing and control, CMC) werden ausschließlich vom BASG bewertet werden. Mängel zu Herstellungsaspekten werden in die gemeinsame Mängelliste integriert. Die digital getrennte Einreichung der Nachlieferungen und Fragenbeantwortung zu Mängeln ist u.A. sichergestellt, dass Herstellungsaspekte der LEK nicht zur Kenntnis gebracht werden.

Inhalte des Genehmigungsantrags zu Prüfern und Prüfzentren werden durch die zuständige LEK bewertet. Da gemäß aktueller Rechtslage bei multizentrischen Studien die zuständige LEK ihre Bewertung der Eignung von Prüfern und Prüfeinrichtungen im Benehmen mit den beteiligten lokalen EKs vornimmt, arbeiten alle beteiligten lokalen EKs der zuständigen LEK im Pilotverfahren zu. Daher ist es erforderlich, dass im Pilotprojekt die zuständige LEKs den Genehmigungsantrag an alle beteiligten lokalen EKs übermittelt.

Verfahrensabschluss

Als Abschluss des Pilotverfahrens erhält der Sponsor den Bescheid des Bundesamtes. Außerhalb des Piloten erhält der Sponsor nach wie vor das Votum der LEK gemäß der derzeitigen Gesetzgebung.

Sofern der Antrag vom BASG genehmigt und durch die zuständige Ethik-Kommission zustimmend bewertet wurde, kann die klinische Prüfung begonnen werden. Etwaige andere Anzeigepflichten, z.B. gegenüber dem Träger der Krankenanstalt, bleiben vom Pilotprojekt unberührt.

Verfahrensverletzungen

Das Pilotprojekt hat experimentellen Charakter und dient primär der Prozessgestaltung zwischen Bundesamt und Ethik-Kommissionen. Die Teilnahme für Sponsoren ist freiwillig und nachteilslos. Ein Rechtsanspruch zur Teilnahme besteht nicht.

BASG, LEK oder Sponsor können das Pilotverfahren jederzeit abbrechen. Die Verfahren werden ab diesem Zeitpunkt nach geltendem Recht weitergeführt. Die Gründe für eine Verfahrensverletzung oder einen Verfahrensabbruch werden erfasst.

Anhang I : Liste der notwendigen Dokumente:

BESCHREIBUNG	BASG	LEK
Unterordner "General"		
Anschreiben gemäß CT-1, Abschnitt 2.3	X	X
EudraCT „submission package“ gemäß CT-1, Abschnitt 2.4 und https://eudract.ema.europa.eu/	X	X
Autorisierungsschreiben (falls Antragsteller nicht ident mit Sponsor)	X	X
Unterordner "Protocol-related"		
Aktueller Prüfplan (Protokoll) gemäß CT-1, Abschnitt 2.5 sowie ICH GCP	X	X
Zusammenfassung des Protokolls in deutscher Sprache (entspricht Abschnitt 7 des LEK Antragsformulars)	-	X
Unterordner "IB"		
Prüferinformation (Investigator's brochure) oder das die Prüferinformation ersetzende Dokument gemäß CT-1, Abschnitt 2.6	X	X
Unterordner "IMPD-NIMPD"		
Unterlagen bzw. vereinfachte Unterlagen zu den Prüfpräparaten (IMPD/simplified IMPD) gemäß CT-1, Abschnitt 2.7 (inklusive Nachweis des GMP Status)	X	-
Unterlagen zu Nicht-Prüfpräparaten (Non-investigational medicinal product dossier) gemäß CT-1, Abschnitt 2.8	X	-
Unterordner "Subject-related"		
PatientInneninformation und Einwilligungserklärung	-	X
Maßnahmen für die Rekrutierung der TeilnehmerInnen	-	X
Unterordner "Personal & Einrichtungen"		
Facilities for the trial	-	X
CV of the coordinating investigator in the MS concerned (for multicentre trials)	-	X
CV of each investigator responsible for the conduct of a trial in a site in the MS concerned (principal investigator)	-	X
Information about supporting staff	-	X
Unterordner „Finances“		
Provision for indemnity or compensation in the event of injury or death attributable to the clinical trial	-	X
Any insurance or indemnity to cover the liability of the sponsor or investigator	-	X
Compensation to investigators	-	X
Compensation to subjects	-	X
Agreement between the sponsor and the trial site	-	X
Agreement between the investigators and the trial sites	-	X
Unterordner "Others"		
Falls vorhanden, eine Kopie der Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beratung, eines Mitgliedstaates oder der EMA mit Relevanz für die eingereichte klinische Prüfung	X	-
Falls vorhanden, eine Kopie des Beschlusses der EMA, mit dem sie das pädiatrische Prüfkonzept (Paediatric Investigation Plan, PIP) billigt, und die Stellungnahme des Pädiatrieausschusses (Paediatric Committees)	X	-

Anhang II: Korrespondenz über das Pilotverfahren

Schritt	Ergebnis
Information über Teilnahme	Mail (formlos)
Tatsächlicher Eingang beim BASG	BASG Eingangsbestätigung (Mail)
Tatsächlicher Eingang bei LEK	ECS Eingangsbestätigung (Mail)
Eingangsbestätigung (Pilot)	Mail (formlos)
Nachforderung formaler Mängel	Mail (formlos)
Bestätigung der ordnungsgemäßen Meldung	BASG Brief per Mail
Mängelschreiben	BASG Brief per Mail
Bestätigung der Mängelbehebung	BASG Brief per Mail
Genehmigung der Klinischen Prüfung	BASG Bescheid, EK Votum