

Kurzbericht von der
38. Sitzung der Konsultationsgruppe
„Klinische Studien mit Arzneimitteln“

Thomas Sudhop, BfArM

Was passiert mit Studienzentren und -patienten, deren Studien am 31.01.25 aufgrund fehlender Transition beendet werden muss

- Grundsätzlich muss bereits bei der Einreichung zur Genehmigung ein Plan zur Weiterbehandlung der Studienteilnehmer im Falle eines Studienabbruchs existieren, daher sollte ein Weiterbehandlungskonzept existieren
- Wenn die klinische Prüfung nicht bis zum 30.01.25 in die CTR und CTIS überführt wurde, ist die Studie beendet, die Prüfmedikation verliert damit ihre Verkehrsfähigkeit
- Ab dann dürfen weder die Prüfmedikamente weiter eingesetzt, noch dürfen studienbedingt Daten gewonnen oder studienbedingte Maßnahmen durchgeführt werden
- Die Landesbehörden überwachen laufende und ggf. auch beendete klinische Prüfungen und ergreifen ggfs. Maßnahmen

Gleichzeitige Genehmigung einer „substantial modification“ mit einem „Add-Member-State“-Verfahren nicht möglich – Frage nach Workaround

- Rechtlich wäre der Vorgang parallel möglich, allerdings nur dann, wenn nicht gleichzeitig der Prüfplan geändert wird, da ja ein harmonisierter Prüfplan mit Assessment Report Voraussetzung für ein „Add-Member-State“-Verfahren ist
- Prozedural lässt CTIS aber kein „Add-Member-State“-Verfahren zu, wenn parallel noch eine „substantial modification“ offen ist
- Allgemein: Historisch hat der Gesetzgeber relativ hohe Hürden für ein „Add-Member-State“-Verfahren gesetzt, um zu verhindern, dass immer wieder schrittweise MSC neu eingeführt werden
- Es sollen nach Möglichkeit direkt beim Erstantrag alle benötigten MSC einbezogen werden

Harmonisierungsüberlegungen bei kombinierten klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln und Medizinprodukten

- Das Problem der fehlenden Harmonisierung der beiden Genehmigungsverfahren ist bei BOBs, EKs und Antragstellern bekannt und wird von allen Beteiligten als nicht hilfreich eingeschätzt
- Beide BOB haben gegenüber dem BMG die Rückkehr zum parallelen Verfahren im MPDG angeregt
 - Wohl keine Umsetzung mehr im Rahmen des MFG
- *Workaround*: Sponsor beantragt wissenschaftliche Beratung für den AM-Studienteil und erfährt so die zuständige EK, die dann bereits für die Beratung gezogen wird. Diese EK wird dann gemäß MFG auch für den MP-Teil zuständig und kann dann gleichzeitig beide Studienteile bewerten

NIS und Ethik-Kommissionen

- NIS werden bei EKs überwiegend über *Ethik Pool* eingereicht, was aber bei jeder Ethikkommission etwas anders aussehe
- Auch die Antragsformulare seien von EK zu EK unterschiedlich, aber mit identischem Inhalt
- Die Antragsformulare würden untereinander leider nicht akzeptiert
- AKEK plant eine gemeinsame Einreichungsplattform für alle klinische Forschungsprojekte, die ausschließlich der Berufsordnung unterliegen
- Ob dies *Ethik Pool* oder eine neue IT-Plattform sein wird, ist derzeit noch offen
- Gemeinsam mit dem Portal soll dann auch der Umfang der einzureichenden Unterlagen standardisiert werden
 - Auch die Bewertungsverfahren sollen soweit wie möglich harmonisiert werden
- Zeitplan: Innerhalb der nächsten 6 Monate

Aktuelles politisches Umfeld zum Studienstandort Deutschland und Auswirkungen auf die Konsultationsgruppe

- Es existiert bereits die „Initiative Studienstandort Deutschland“ (ISD), initiiert und moderiert vom vfa (multiple Stakeholder)
- Multifaktorielles Setting, multiple Faktoren, ob Studien in DE gelauncht werden
- Überlegungen, ob innerhalb der Konsultationsgruppe ein kleiner Kreis ein Konzept zur Verbesserung erarbeitet

Probleme mit RFI

- „Ping-Pong“ RFIs aus Teil I zu II, da die CTIS-Slots CTR-bedingt unterschiedliche Offenzeiten haben und sich solche Ping-Pong-Effekte daher nicht immer vermeiden lassen
- Workaround:
 - Der Teil II sollte in CTIS möglichst spät geschlossen werden, um ggfs. noch RFIs/Änderungen, die aus RFIs zu Teil I resultieren könnten, in Teil II adressieren zu können
 - Dummy-RFI zu Teil II

RFIs aus Deutschland (gerade Teil II) kritischer und häufiger als in anderen Ländern

- Beispiele:
 - *RFI der EK sei vom Antragsteller zurückgewiesen. Die EK akzeptiere dies zwar, die gleiche Kommission habe aber beim nächsten Antrag erneut die gleiche Diskussion führen wollen, die final wieder zu dem Ergebnis geführt habe*
 - *Ähnliche Konstellation: RFI wird zu Teil II vom Sponsor abgelehnt, was EK akzeptiert habe. Die EK stelle aber dann im gleichen Verfahren einen vergleichbaren RFI zu Teil I (mit gleichem Ausgang)*
- AKEK sieht abnehmende Einreichungsqualität durch Sponsoren, insbesondere bei Teil II Unterlagen (unsorgfältige Zusammenstellung, schlechte Qualität des ICF),
- Um Probleme mit den ICF-Dokumenten zu vermeiden, empfiehlt der AKEK dringend die Nutzung der Mustertexte des AKEK
- Nicht alle international agierenden Firmen sind bereit, die Mustertexte des AKEK zu verwenden und wollen stattdessen ihre eigenen ICFs (in Übersetzung) nutzen
- *Lösungsoption: AKEK -Mustertexte verpflichtend machen?*

Nennung der Aufbewahrungsfristen gemäß Artikel 58 CTR in den ICF-Dokumenten

- Das ICF-Dokument des Sponsors enthält die Formulierung aus der Artikel 58 der CTR („mindestens 25 Jahre“)
 - *„Soweit in anderen Rechtsvorschriften der Union nicht ein längerer Zeitraum vorgeschrieben ist, bewahren Prüfer und Sponsor den Inhalt ihres Master File nach Beendigung der klinischen Prüfung **mindestens 25 Jahre lang auf.**“*
- Der Sponsor sei von mehreren Kommissionen aufgefordert worden, statt „mindestens“ aus Datenschutzgründen die Formulierung „maximal“ zu verwenden
- *Wieso sei das Zitat aus der CTR nicht akzeptabel?*

Mehrstufige Studien mit „interferentially seamless study Design“

- Betrifft klinische Prüfungen, in der mehrere Substudien innerhalb einer Studie unter einer CTA eingereicht werden
- Häufig wünschen NCAs/EKs Lieferung von Zwischenergebnissen
- Sponsoren befürchten, dass diese Ergebnisse in CTIS auch für Andere sichtbar werden und wünschen daher eine Kommunikation außerhalb von CTIS (E-Mail, EudraLink)
- Lösungsmöglichkeiten(?)
 - Sichtbar werden Ergebnisse für ggf. Andere u.a. auch bei substantial modifications
 - Kommunikation außerhalb von CTIS ist nicht im Sinne der Verordnung
 - Leitplanken-Ansatz (Verzicht auf substantial modifications, wenn ein bestimmter Sicherheitskorridor nicht verlassen wird)

Forderung der Ethikkommissionen in Deutschland nach Liste beteiligter Zentren, obwohl diese doch in CTIS zu finden seien?

- Änderungen an den Prüfzentren im Verlauf einer Studie können von der EK durch CTIS wegen paralleler An- und Abmeldungen von Zentren schwer nachvollzogen werden, so dass es sinnvoll sein kann, dass Ethik-Kommissionen ggfs. um eine aktuelle Zentrumsliste bitten

Status CTIS

- Es wurde über den Grad der Funktionalität von CTIS diskutiert
- Auf der einen Seite empfinden viele User CTIS als sehr fehleranfällig, auf der anderen Seite erläutert die EMA, dass mehr als 5.000 Anträge über CTIS prozessiert und mehr als 3.000 Anträge auch erfolgreich genehmigt wurden
- Es bestand weitgehend Konsens, dass nicht nur CTIS sondern auch die Komplexität der CTR ein Problem darstelle
- Es wurde kontrovers diskutiert, welche Maßnahmen ev. erfolgsversprechend sein könnten, die EU-Kommission zu spürbaren Verbesserung zu motivieren