

# 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 (Bundesamt) und einer Arbeitsgruppe des Forums der Österreichischen Ethikkommissionen

## **Inhalt**

Einleitung.....	2
Hintergrund .....	2
Projektziele .....	2
Beginn und Dauer des gesamten Pilotprojekts .....	2
Welche Klinischen Prüfungen kommen in Frage?.....	3
Fristen.....	3
Verfahrensführung .....	3
Projektablauf .....	3
Vorbereitung .....	3
Antragstellung .....	4
Validierung .....	4
Begutachtung .....	5
Mängelbeantwortung.....	5
Verfahrensabschluss.....	6
Verfahrensverletzungen.....	6
Anhang I : Liste der notwendigen Dokumente:.....	7
Anhang II: Korrespondenz über das Pilotverfahren .....	8

## 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.

## Hintergrund

Die Verordnung (EU) Nr. 536/2014 legt für klinische Arzneimittelprüfungen ein gemeinsames Genehmigungsverfahren für alle beteiligten Mitgliedsstaaten fest. Pro Mitgliedstaat ist eine zwischen Behörde und Ethikkommission abgestimmte Entscheidung („single decision“) 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 Ethikkommissionen, 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 EU-Verordnung 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](http://www.basg.gv.at)) und Forum der Österreichischen Ethikkommissionen ([www.ethikkommissionen.at](http://www.ethikkommissionen.at)) werden auf ihren Internetseiten den konkreten Starttermin des Pilotprojekts bekannt geben. In dieser Bekanntmachung werden dann auch die am Pilotprojekt teilnehmenden Ethikkommissionen aufgeführt. Die Liste wird regelmäßig aktualisiert.

**Die erste Phase des Piloten ist auf Klinische Prüfungen beschränkt, für die die Ethikkommission der Universität Graz als (Leit)ethikkommission fungiert. Weitere Ethikkommissionen 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 Bundesamt („National Contact Point“). Weiterleitung von Unterlagen und Kommunikation von und mit der Ethikkommission wird vom Bundesamt administriert. Die Ethikkommission übernimmt die Koordination mit den lokalen Ethikkommissionen.

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

Da zwischen Sponsoren, Ethikkommissionen und Bundesamt derzeit kein etablierter Prozess 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. Sponsoren können für Übermittlungen an das Bundesamt, die nicht auf Datenträger erfolgen, eine angemessene Form der Verschlüsselung (z.B. Eudralink) wählen, solange dadurch kein unangemessener administrativer Aufwand entsteht. Dokumente selbst müssen soweit zugänglich sein, dass das Suchen und Kopieren möglich ist.

## Projektablauf

### Vorbereitung

Vor Beginn des Verfahrens muss der Sponsor zunächst ermitteln, ob die zuständigen Ethikkommissionen am Pilotprojekt teilnehmen. Eine aktuelle Liste der teilnehmenden

Ethikkommissionen 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 als (Leit)ethikkommission fungiert. Weitere Ethikkommissionen werden folgen.**

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

- EUDRA-CT-Nummer
- Titel der klinischen Prüfung
- Geplantes Datum der Einreichung
- Liste der geplanten lokalen Ethikkommissionen, falls multizentrisch

### **Antragstellung**

Die initiale Antragstellung muss an das Bundesamt und die Ethikkommission 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 Bundesamt 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 Ethikkommission 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 Bundesamt und Ethikkommission eingelangt sind. Dieser Eingang 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 Ethikkommission werden dem Bundesamt innerhalb der Validierungsphase von **10 Tagen (Pilot)** 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 Ethikkommission 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 Bundesamt, die für Bundesamt und Ethikkommission fristhemmend ist. Nachforderungen der Ethikkommission werden dabei gekennzeichnet. Dem Sponsor wird eine Frist von **10 Tagen (Pilot)** zur Mängelbehebung gesetzt. Das entsprechende Antwortschreiben des Sponsors (E-Mail) ist an das Bundesamt 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.

Bundesamt und Ethikkommission prüfen die nachgereichten Unterlagen innerhalb von **5 Tagen (Pilot)** nach Eingang beim Bundesamt. Gelangen Bundesamt oder Ethikkommission 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 Bundesamt und Ethikkommission inhaltlich bewertet. Unterlagen, für die nur das Bundesamt (z.B. Herstellungsossier) oder nur die Ethikkommission (z.B. PatientInneninformation) zuständig sind, werden getrennt begutachtet. Die Begutachtung von Protokoll und Investigator's Brochure erfolgt parallel. Für die Bewertung der Eignung der Prüfzentren und Prüfer berücksichtigt die Leitethikkommission die Stellungnahmen der beteiligten lokalen Ethikkommissionen (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 (Pilot)** eine gemeinsame Mängelliste. Mängel des Bundesamt werden von Mängeln der Ethikkommission formal getrennt.

Hat das Bundesamt keine Einwände, gelten die Einwände der Ethikkommission 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 (Pilot)**. Das gemeinsame Antwortschreiben mit getrennter Beantwortung der Mängel des Bundesamt bzw. der Ethikkommission ist an das Bundesamt 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 Ethikkommission ihr Votum.

Kann die Frist von **12 Tagen (Pilot)** 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 Bundesamt bewertet werden. Mängel zu Herstellungsaspekten werden in die gemeinsame Mängelliste integriert. Durch die digital getrennte Einreichung der Nachlieferungen und Fragenbeantwortung zu Mängeln ist u.a. sichergestellt, dass Herstellungsaspekte der Ethikkommission nicht zur Kenntnis gebracht werden.

Inhalte des Genehmigungsantrags zu Prüfern und Prüfzentren werden durch die zuständige Ethikkommission bewertet. Da gemäß aktueller Rechtslage bei multizentrischen Studien die zuständige Ethikkommission ihre Bewertung der Eignung von Prüfern und Prüfeinrichtungen in Abstimmung mit den beteiligten lokalen Ethikkommissionen vornimmt, arbeiten alle beteiligten

lokalen Ethikkommissionen der zuständigen Ethikkommission im Pilotverfahren zu. Daher ist es erforderlich, dass im Pilotprojekt die zuständige Leitethikkommission den Genehmigungsantrag an alle beteiligten lokalen Ethikkommissionen 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 Ethikkommission gemäß der derzeitigen Gesetzgebung.

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

### **Verfahrensverletzungen**

Die Teilnahme für Sponsoren ist freiwillig und nachteilslos. Ein Rechtsanspruch zur Teilnahme besteht nicht.

Bundesamt, Ethikkommission 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	Bundesamt	Ethikkommission
<b>Unterordner "General"</b> (für Datenträger an das Bundesamt)		
Anschreiben gemäß CT-1, Abschnitt 2.3	X	X
EudraCT „submission package“ gemäß CT-1, Abschnitt 2.4 und <a href="https://eudract.ema.europa.eu/">https://eudract.ema.europa.eu/</a>	X	X
Autorisierungsschreiben (falls Antragsteller nicht ident mit Sponsor)	X	X
<b>Unterordner "Protocol-related"</b> (für Datenträger an das Bundesamt)		
Aktueller Prüfplan (Protokoll) gemäß CT-1, Abschnitt 2.5 sowie ICH GCP	X	X
Zusammenfassung des Protokolls in deutscher Sprache (entspricht Abschnitt 7 des Ethikkommission Antragsformulars)	-	X
<b>Unterordner "IB"</b> (für Datenträger an das Bundesamt)		
Prüferinformation (Investigator's brochure) oder das die Prüferinformation ersetzende Dokument gemäß CT-1, Abschnitt 2.6	X	X
<b>Unterordner "IMPD_NIMPD"</b> (für Datenträger an das Bundesamt)		
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	-
<b>Unterordner "Subject-related"</b> (für Datenträger an das Bundesamt)		
PatientInneninformation und Einwilligungserklärung	-	X
Maßnahmen für die Rekrutierung der TeilnehmerInnen	-	X
<b>Unterordner "Staff_Facilities"</b> (für Datenträger an das Bundesamt)		
Nachweis der Eignung und Ausstattung der Prüfzentren	-	X
Lebenslauf der Prüfer	-	X
Angaben zum Studienteam	-	X
<b>Unterordner „Finances“</b> (für Datenträger an das Bundesamt)		
Bestätigung der Versicherung für die TeilnehmerInnen	-	X
Bestätigung der Versicherung der PrüfärztInnen	-	X
Vergütungen für die PrüfärztInnen	-	X
Vergütungen für die TeilnehmerInnen	-	X
Verträge zwischen Sponsor und Prüfzentrum	-	X
Verträge zwischen Prüfern und Prüfzentren	-	X
<b>Unterordner "Others"</b> (für Datenträger an das Bundesamt)		
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 Pädiatriausschusses (Paediatric Committees)	X	-

## Anhang II: Korrespondenz im Pilotverfahren

Schritt	Akteur	Form
Anfrage zur Teilnahme	Antragsteller	Mail (formlos)
Bestätigung der Teilnahme	Bundesamt	Mail (formlos)
Antragsunterlagen	Antragsteller	Bundesamt: CD + Anschreiben EK: ECS
Eingangsbestätigung (Bundesamt)	Bundesamt	BASG Eingangsbestätigung (Mail)
Eingangsbestätigung (EK)	Ethikkommission	ECS Eingangsbestätigung (Mail)
Eingangsbestätigung (Pilot)	Bundesamt	Mail (formlos)
Nachforderung formaler Mängel	Bundesamt	Mail (formlos)
Nachreichung formaler Mängel	Antragsteller	Mail (formlos)
Bestätigung der ordnungsgemäßen Meldung	Bundesamt	BASG Brief per Mail
Mängelschreiben	Bundesamt	BASG Brief per Mail
Mängelbeantwortung	Antragsteller	CD + Anschreiben
Bestätigung der Mängelbehebung	Bundesamt	Bundesamt Brief per Mail
Genehmigung der Klinischen Prüfung	Bundesamt Ethikkommission	BASG Bescheid Votum der Ethikkommission