

Prof. Burkhard Sträter • Sträter Rechtsanwälte, Bonn

# Neue EU-Verordnung über klinische Prüfungen gilt ab 31. Jan. 2022

Die Verordnung (EU) Nr. 536/2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG ist schon am 27. Mai 2014 in Kraft getreten. Sie ist aber dennoch neu, weil sie erst ab 31. Jan. 2022 gilt. Im deutschen Sprachverständnis würde man das Wort „Inkrafttreten“ für den Fall verwenden, in dem die Regelung auch Geltung beansprucht. Dem ist nach Europäischem Recht nicht so. In Kraft getreten ist die Regelung bereits am 16. Apr. 2014. Sie gilt nach Art. 99 der Verordnung aber erst 6 Monate nach der Veröffentlichung der Mitteilung gemäß Art. 82 Abs. 3 über die Bestätigung der Funktionsfähigkeit des EU-Portals, über das künftig Genehmigungsanträge gestellt werden müssen. Aufgrund von Erfahrungen der Mitgliedstaaten mit der Fähigkeit der EMA, neue Datenbanken einzurichten, wurde die Anwendung der neuen Normen unter diesen Funktionsvorbehalt gestellt. Nachdem im Juli 2021 das Wirtschaftsprüfungsunternehmen Ernst & Young die Funktionsfähigkeit festgestellt hat, hat die Europäische Kommission die gesetzlich vorgeschriebene Mitteilung gemacht, sodass ab Ende Jan. 2022 nunmehr die neuen Regelungen gelten und gleichzeitig die Richtlinie 2001/20/EG aufgehoben wird. Die Aufhebung der alten Regelungen gilt jedoch nur begrenzt, weil für eine Übergangszeit von einem weiteren Jahr, also bis zum 31. Jan. 2023 Anträge noch unter Anwendung des alten Rechts gestellt werden können. Für alle laufenden Studien gilt eine Übergangsfrist von 3 Jahren, also bis zum 31. Jan. 2025 das bislang geltende Recht. Danach sind allerdings die noch nicht abgeschlossenen Studien auf das neue System umzustellen. Dies kann aus Sicht des Projektmanagements ein „Albtraum“ werden, wenn auf eine sehr lang dauernde Studie unterschiedliche Rechtssysteme in den beteiligten EU-Mitgliedstaaten anzuwenden sind. Es ist daher zum Auftakt den betroffenen Sponsoren dringend zu empfehlen, sich auf das neue System so schnell wie möglich einzulassen, wenn der Abschluss von laufenden oder geplanten klinischen Prüfungen vor dem 31. Jan. 2025 fraglich erscheint.

## Wodurch unterscheidet sich das neue vom alten System?

Dies im Detail darzustellen, wäre sicher ein geeignetes Thema für eine Dissertation. In einem Streiflicht möchte ich mich daher auf die wesentlichen Änderungen begrenzen:

## ■ Rechtscharakter der Regelungen: Von der Richtlinie 2001/20/EG zur Verordnung (EU) 536/2014

In der Vergangenheit wurde das System der klinischen Prüfung durch eine Richtlinie geregelt, d. h., sie ist adressiert an die Mitgliedstaaten

und bedarf der Transformation in nationales Recht, was in Deutschland durch die Regelungen in §§ 40 ff. AMG und die GCP-Verordnung geschehen ist. Die neue Regelung ist eine EU-Verordnung (EU-VO), d. h., sie gilt unmittelbar in allen Mitgliedstaaten der EU ab dem 31. Jan. 2022 als unmittelbar geltendes Recht.

Dennoch bedarf es nationaler ergänzender Regelungen für die Bereiche, in denen die Verordnung Spielraum für nationale Regelungen belässt. Dies gilt insbesondere für die Beteiligung der Ethikkommissionen. Die EU-VO macht zwar die Beteiligung der Ethikkommissionen verbindlich, überlässt aber die Details nationalen Regelungen mit dem Vorbehalt, dass die Fristen der EU-VO für die Durchführung des Ge-

## ■ AUTOR



**Prof. Burkhard Sträter**

Sträter Rechtsanwälte  
Kronprinzenstraße 20  
53173 Bonn (Germany)  
E-Mail: [straeter@straeterlawyers.de](mailto:straeter@straeterlawyers.de)

nehmigungsverfahrens der zuständigen Behörden auch für die Ethikkommissionen verbindlich sind. Der deutsche Gesetzgeber hat von diesem Recht mit dem 4. AMG-Änderungsgesetz Gebrauch gemacht. Die Regelungen für die Einrichtung und Beteiligung von Ethikkommissionen sind sehr detailliert in der Klinische Prüfung-Bewertungsverfahren-Verordnung (KPBV) geregelt. Darüber hinaus stellt das AMG klar, dass für die Definition, die Herstellung und den Import sowie die Genehmigungsverfahren künftig die verbindlichen Regelungen der EU-VO gelten. Das Verständnis des nationalen Regelwerks ist jedenfalls in der Übergangsfrist verwirrend. Die allgemeinen Anforderungen waren bislang in § 40 geregelt und die besonderen in § 41. Künftig finden sich diese Vorschriften in § 40a und § 40b AMG. Für schon laufende Studien gilt daher: Trotz Anwendung der neuen EU-VO kann das in der Übergangszeit noch geltende alte AMG im Verlauf der Studie zu der Neufassung des AMG wechseln!

### ■ Rechtscharakter des neuen Genehmigungsverfahrens

Das Verfahren zur Genehmigung einer klinischen Prüfung bei den Bundesoberbehörden ist in Kapitel II in Art. 4–14 geregelt. Die Regelungen über die Änderungen der Genehmigung (sog. Amendments) finden sich im Kapitel III in Art. 15–24. Der Inhalt des Antragsdossiers wird in Art. 1–25 festgelegt und durch die Regelungen im Annex II der EU-VO weiter konkretisiert. Dieses Dossier ist über das nach Art. 80 bei der EMA eingerichtete EU-Portal einzureichen, und zwar nach Art. 26 in einer Sprache, die der betroffene Mitgliedstaat bestimmt. Dies dürfte bei Beteiligung mehrerer Staaten Englisch werden. Klinische Prüfungen, die sich auf den deutschsprachigen Raum beschränken, werden auch in deutscher Sprache noch Akzeptanz finden. Dieses Portal ist inzwischen eingerichtet. Die EMA bezeichnet es als Clinical Trial Information System

(CTIS), eine Abkürzung, die man sich merken muss. Das AMG stellt klar, dass die letzte Entscheidung in einem rechtsmittelfähigen Bescheid von der zuständigen Bundesoberbehörde in deutscher Sprache getroffen ist.

### Zum Ablauf des Genehmigungsverfahrens

Die neue Verordnung ersetzt die rein nationalen Genehmigungsverfahren und die auf freiwilliger Basis geschaffene Voluntary Harmonisation Procedure (VHP). Die Analyse der klinischen Forschung in der EU hat nach den Ausführungen in der amtlichen Begründung ergeben, dass ein sehr großer Teil der Studien nicht mehr nur in einem Mitgliedstaat durchgeführt wird, sondern sich häufig paneuropäisch über mehrere Staaten erstreckt. Nicht selten geschieht dies, um die notwendige Patientenzahl zu erreichen, die bei der spezifischen Indikation in nur einem Mitgliedstaat häufig nicht zu erreichen ist. Um die Durchführung der Studie als nur eine Prüfung zu ermöglichen, soll daher die wissenschaftliche Bewertung des Antrags zwischen den Staaten harmonisiert werden, in denen die klinische Prüfung durchgeführt werden soll. Hier wird zu Beginn des Verfahrens in der Validierungsphase ein Referenzstaat (rMS) ausgesucht, der in erster Bewertung klären soll, ob der Antrag genehmigungsfähig ist. In einer sich anschließenden Phase der Koordination wird dann zwischen den beteiligten Staaten (cMS) und dem rMS ein Einvernehmen herbeigeführt, das der rMS am sog. Reporting Day veröffentlicht. Wenn die Mitgliedstaaten binnen 5 Tagen nicht widersprechen, gilt die Zustimmung als erteilt. Die eigentliche Genehmigung spricht jedoch die national zuständige Behörde aus, und zwar durch einen rechtsmittelfähigen Bescheid.

### Zu den Fristen

Der europäische Verband der pharmazeutischen Unternehmen

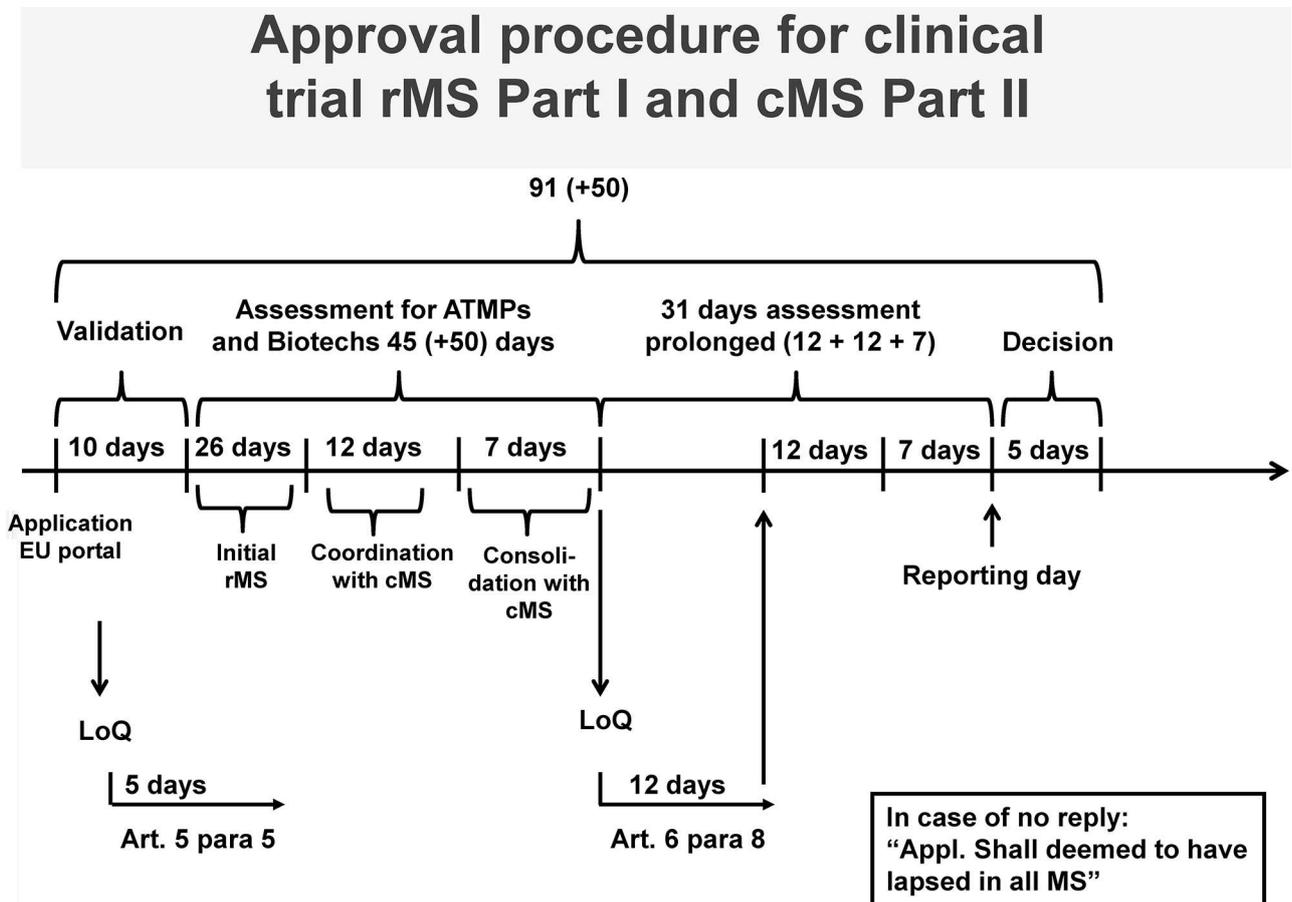
hat die Neuregelung der EU-VO insbesondere mit dem Anspruch verlangt, die Fristen der Bewertung deutlich abzukürzen. In Deutschland haben die beiden Bundesoberbehörden und die beteiligten Ethikkommissionen in der Vergangenheit sehr konsequent die gesetzlich vorgegebenen Fristen von 60 bzw. 30 Tagen eingehalten. Dies war nicht in allen Mitgliedstaaten der EU der Fall, sodass die multinationalen Studien letztendlich nur verzögert durchgeführt werden konnten. Die nunmehr vorgeschlagene Harmonisierung wird insoweit sicher einen Beschleunigungseffekt bringen. Für die Staaten, die sich bislang an die Fristen gehalten haben, ergibt sich jedoch keine Verkürzung, sondern nach meiner Einschätzung eher eine Verlängerung. In Abb. 1 habe ich mich bemüht, das sehr interaktive Geschehen auf nur einem Zeitstrahl „anschaulich“ darzustellen. Ich hoffe, die Übung ist gelungen.

Die Uhr läuft also mit der Antragstellung über das CTIS.

- Während der ersten 10 Tage wird eine Validierung durchgeführt, d. h. eine Prüfung auf Vollständigkeit. Dabei wird auch entschieden, wer als rMS agiert.
- Es folgt binnen 26 Tagen eine erste Bewertung von Teil I des Dossiers durch den rMS.
- Binnen weiteren 12 Tagen koordinieren rMS und cMS ihre Bewertung.
- Binnen weiteren 7 Tagen wird die gemeinsame Bewertung konsolidiert.
- Im Anschluss daran, wird am Reporting Day das Ergebnis verkündet.
- Sodann läuft eine Frist von 5 Tagen, innerhalb derer sich die beteiligten Staaten erklären müssen. Das Schweigen gilt als Genehmigung.

Danach ergibt sich also für die laufende Bewertung eine Frist von max. 45 Tagen, d. h. 26 Tage für die Erstbewertung des rMS, 12 Tage für

■ Abbildung 1



Fristen bei Antragstellung über das CTIS (Quelle der Abbildung: der Autor).

die koordinierte Bewertung zwischen rMS und cMS und 7 Tage für die Konsolidierung durch den rMS. 45 Tage ab Validierung ist bei Beteiligung von max. 27 EU-Mitgliedstaaten + Norwegen und Island nicht viel Zeit!

Es kommt erschwerend hinzu, dass die Mitgliedstaaten i. d. R. Fragen zu dem Antrag haben. Dies kann zu Verzögerungen des Verfahrens führen.

Die sog. List of Questions (LoQ) ist sowohl in der Validierung wie auch in der späteren Bewertung fast die Regel. In diesem Fall erhält der Sponsor für die Phase der Validierung 5 und für die spätere Phase 12 Tage, um sein Antwortdossier zu erstellen. Hier kann dann der rMS die Frist um 31 Ta-

ge verlängern, d. h. 12 Tage für den Sponsor, 12 Tage für die koordinierte Bewertung und weitere 7 Tage für die Konsolidierung, ergibt also insgesamt 31 Tage. Wenn der Sponsor die Fristen nicht einhält, „gilt der Antrag kraft Gesetzes als zurückgenommen“. Die Rücknahme des Antrags durch den Sponsor wird also durch Gesetz fingiert. Es ergibt sich danach eine Maximalfrist von 76 Tagen (45 + 31). Zählt man die Frist zur Validierung von max. 10 Tagen und die Frist zur Vervollständigung des Antrags in der Validierungsphase von 5 Tagen hinzu, ergeben die oft zitierten max. 91 Tage. In einem solchen Verfahren ist sowohl auf Seiten der Behörden wie auch bei den Antragstellern, den Sponsoren, die

Einhaltung der Fristen eine echte Herausforderung. Linderung ergibt sich dadurch, dass sich dieses Verfahren nur auf die Bewertung des Teils I des Dossiers bezieht und Teil II nicht Gegenstand der Koordination ist, sondern parallel im gleichen Fristenschema von den Ethikkommissionen bewertet wird.

Um das Verfahren zu vereinfachen, hat der Sponsor auch das Recht, lediglich mit Teil I durch dieses Verfahren zu gehen. Er muss dann jedoch innerhalb von 2 Jahren die Bewertung von Teil II nachholen. Turbulenzen sind insbesondere dann zu erwarten, wenn unterschiedliche Feiertage in den beteiligten Mitgliedstaaten gelten. Hier hat sich das Fachgebiet Recht des

BfArM, das zur Abteilung Medizinische Dienste zählt, verdient gemacht! Nach der Verordnung Nr. 1182/71 des Rates vom 03. Juni 1971 (!) finden sich Regelungen für die Fristen, Daten und Termine. Diese Verordnung stellt klar, dass Feiertage zu berücksichtigen sind. Wenn danach der letzte Tag einer nach Tagen bemessenen Frist ein Feiertag, ein Sonnabend oder Sonntag ist, so endet die Frist mit Ablauf der letzten Stunde des folgenden Arbeitstags! Dies schafft insbesondere zur Weihnachts- und Osterzeit Erleichterung – aber auch nicht mehr!

Abschließend sei erwähnt, dass für biotechnologisch hergestellte Arzneimittel und Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) die Frist zur Bewertung von 45 Tagen um 50 Tage auf 95 Tage verlängert werden kann.

### Was geschieht, wenn die Mitgliedstaaten sich nicht einig werden?

Ein sog. Referral-Verfahren, d. h. eine Weiterleitung des Vorgangs an den wissenschaftlichen Ausschuss der EMA und eine abschließende Entscheidung durch die Europäische Kommission ist nicht vorgesehen. Mitgliedstaaten, die nicht zustimmen wollen, haben vielmehr das Recht, aus dem Verfahren auszuscheiden. Allerdings müssen sie dies eingehend begründen, sog. Qualified Opt-Out. Wenn die anderen beteiligten Mitgliedstaaten keine Bedenken haben, können sie nationale Genehmigungen erteilen.

Man kann dieses Verfahren am ehesten vergleichen mit dem dezentralen Zulassungsverfahren der EU. Es wird also hier unter Führung eines Referenzstaats eine Konzertierung der wissenschaftlichen und rechtlichen Bewertung der Studien vorgenommen, um anschließend das vorgefundene Ergebnis in nationale Entscheidung umzusetzen.

### ■ Dossierstruktur

Das Dossier hat einen Teil I, der in Art. 6 definiert ist, und einen Teil II, dessen Details sich in Art. 7 finden. In Teil I finden sich der Prüfplan und die wesentlichen Kriterien für die Nutzen-Risiko-Bewertung, die Prüfer(Investigator)-Broschüre, das Dossier zur pharmazeutischen Qualität, die Herstellungs- und die Importerlaubnisse. Dieser Teil wird in Kooperation multinational zwischen den beteiligten Mitgliedstaaten bewertet. Im Teil II finden sich die Kriterien für die Rekrutierung der Teilnehmer, die Einwilligung nach Aufklärung, die Eignung der beteiligten Personen und Zentren sowie Datenschutzaspekte und die Versicherung und Entschädigung. Dies sind Fragen, mit denen sich typischerweise die Ethikkommissionen auseinandersetzen. In Deutschland ist jedoch vorgesehen, dass die Ethikkommissionen in den parallel laufenden Verfahren nicht auf den Teil II beschränkt sind, sondern auch z. B. den Prüfplan bewerten können. Derzeit sind in Deutschland 56 Ethikkommissionen in das Genehmigungsverfahren klinischer Prüfungen involviert. Der größte Teil von ihnen hat eine Registrierung nach dem AMG neuer Fassung und der KPBV beantragt. Die Zuständigkeit der Ethikkommissionen wird nicht mehr nach dem Sitz des Leiters der klinischen Prüfung (LKP) bestimmt, weil es diesen nicht mehr gibt. Maßgeblich ist vielmehr der Geschäftsverteilungsplan der Ethikkommissionen, der jährlich zum 01. Jan. aktualisiert wird und auf der Homepage des BfArM publiziert ist. Die Fristen sind mit denen für die zuständigen Behörden synchronisiert. Dies ist durchaus eine Herausforderung. Der Teil II ist allerdings nicht Gegenstand der Koordination zwischen den Mitgliedstaaten und damit nicht im Verhältnis zu den zuständigen Behörden, sodass der ggf. sehr zeitaufwendige Prozess einer Abstimmung zwischen Ethikkommissionen und Behörden entfällt.

### Sonstige wesentliche Änderungen

Erwähnenswert sind die neuen Definitionen, in denen das nationale Recht in § 4 Abs. 23–25 sowie in Abs. 42 AMG im Wesentlichen auf die korrespondierenden Regelungen der EU-VO verweisen. Künftig wird also die Abgrenzung zwischen einer klinischen Prüfung und einer nicht-interventionellen Studie (NIS) sowie zu Therapieversuchen anhand der Definitionen in Art. 2 der VO (EU) 536/2014 vorgenommen werden müssen. Danach wird für die unterschiedlichen Studien ein Oberbegriff geschaffen, nämlich der der klinischen Studie. Die Definition der nichtinterventionellen Studie ist kennzeichnend für das neue System: *„Nicht-interventionelle Studie ist eine klinische Studie, die keine klinische Prüfung ist!“* Das heißt, der Begriff „klinische Studie“ ist der Oberbegriff für beide Studientypen, die nichtinterventionelle Studie muss also anhand der Kriterien der klinischen Prüfung vorgenommen werden. Dabei ist von Bedeutung, dass künftig nicht mehr auf den Status der Zulassung abgestellt wird, sondern auf die „normale klinische Praxis“, die in Art. 2 Nr. 6 definiert ist als *„das Behandlungsregime, dem üblicherweise zur Behandlung, Verhütung oder Diagnose einer Krankheit oder Gesundheitsstörung gefolgt wird“*. Dies muss nicht unbedingt dem Status der Zulassung entsprechen, wie die weitverbreitete Praxis des Off-Label-Use in der pädiatrischen Versorgung deutlich zeigt! Entscheidend ist also der Grad der Intervention und dessen Folgen für die betroffenen Prüfungsteilnehmer. Von Bedeutung ist weiterhin, dass die klinische Prüfung auch „minimalinterventionell“ sein kann. Die Kriterien dafür sind in Art. 2 Nr. 3 VO (EU) 536/2014 definiert. Minimal sind danach zusätzlich diagnostische oder Überwachungsverfahren nur dann, wenn sie im Vergleich zur normalen klinischen Praxis in dem betroffenen Mitgliedstaat nur ein minimales zu-

sätzliches Risiko oder eine minimale zusätzliche Belastung für die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer darstellen. Mit Blick auf dieses verminderte Risiko, soll der Sponsor von der Verpflichtung zum Abschluss einer Probandenversicherung befreit werden. Die nationale Umsetzung folgt dem aber nur begrenzt, wenn § 40a Satz 2 ausführt: *„Einer Versicherung nach Satz 1 Nr. 3 bedarf es nicht bei minimalinterventionellen klinischen Prüfungen, soweit eine anderweitige Versicherung für Prüfer und Sponsor besteht.“* Diese Regelung wird den Anwendungsbereich der minimalinvasiven Studien deutlich reduzieren.

Nach Art. 52 der VO (EU) Nr. 536/2014 müssen künftig alle schwerwiegenden Verstöße gegen die Verordnung und gegen den Prüfplan über

CTIS innerhalb von 7 Tagen an die zuständige Behörde und die Ethikkommissionen gemeldet werden. In der Vergangenheit war dies nur gefordert, wenn der Verstoß zu Änderungen z. B. am Prüfplan geführt hat, die der Zustimmung der Behörden oder Ethikkommissionen bedurften. Insoweit ergibt sich nunmehr durch die 7-tägige Frist zur Meldung eine deutliche Verschärfung, weil sich der Sponsor durch seine Anzeige Sanktionen aussetzt. Aus strafrechtlicher Sicht wäre ein solches Prinzip nicht akzeptabel, aber wir bewegen uns ja im europäischen Verwaltungsrecht.

Die nationalen Regelungen nach dem Strahlenschutzgesetz zur therapiebegleitenden Diagnostik und der Genehmigung durch das Bun-

desamt für Strahlenschutz haben sich nicht geändert. Um Verzögerungen zu vermeiden wäre es sicher sinnvoll, wenn die Ethikkommission, die den Teil II des Genehmigungsdossiers bewertet, auch die Aufgaben nach dem Strahlenschutzgesetz übernimmt, um nach Abschluss der Bewertung eine schnelle Genehmigung des Bundesamtes für Strahlenschutz zu erhalten. Die Erleichterungen gelten aber nicht für klinische Prüfungen mit Kindern! Dies hat der Gesetzgeber damals bei Änderung der Regelungen nicht für vertretbar gehalten. Dies wird naturgemäß bei der Pädiatrie-Verordnung und im pädiatrischen Prüfkonzept gefordert und wird klinische Prüfungen in Deutschland nicht erleichtern!