

STELLUNGNAHME

des Netzwerks der Koordinierungszentren für Klinische Studien (KKS-Netzwerk e.V.) und der Deutschen Hochschulmedizin e.V. (DHM)

zum Legislativvorschlag zur

Revision des EU-Arzneimittelrechts der Europäischen Kommission

Juni 2023

Der Verband der Universitätsklinika Deutschlands (VUD) und der Medizinische Fakultätentag (MFT) vertreten die Interessen der 36 Universitätsklinika sowie der 39 Medizinischen Fakultäten in Deutschland. Ihr Dachverband ist die Deutsche Hochschulmedizin e.V. (DHM). Gemeinsam stehen die Verbände für Spitzenmedizin, erstklassige Forschung sowie die international beachtete Mediziner Ausbildung und Weiterbildung.

Das Netzwerk der Koordinierungszentren für Klinische Studien (KKS-Netzwerk e.V.) ist ein Zusammenschluss von derzeit 27 universitären Studienzentren mit dem Ziel, die patientenorientierte klinische Forschung in Deutschland nachhaltig zu verbessern, klinische Studien aus dem akademischen Umfeld und aus der Wirtschaft zusammen mit den Institutionen der Krankenversorgung durchzuführen und die erforderlichen Methoden weiter zu entwickeln.

Kontakt:

Deutsche Hochschulmedizin e.V. Alt-Moabit 96 10559 Berlin info@uniklinika.de berlin@mft- online.de Tel. + 49 (0)30 6449 8559 0	KKS-Netzwerk e. V. Netzwerk der Koordinierungszentren für Klinische Studien Alt-Moabit 96A 10559 Berlin mail@kks-netzwerk.de Tel. +49 (0)30 3940 4995
--	---

Wir, die Deutsche Hochschulmedizin e.V. (DHM) und das Netzwerk der Koordinierungszentren klinischer Studien e.V. (KKS-Netzwerk), nehmen gemeinsam zum Legislativvorschlag zur Revision des EU-Arzneimittelrechts wie folgt Stellung:

Sehr zu begrüßen ist die in Artikel 2 der Directive geregelte „hospital exemption“ für Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP). Die darin vorgesehenen Regelungen bauen auf dem im §4b des Arzneimittelgesetzes (AMG) verankerten Verfahren auf. Das in Deutschland praktizierte Verfahren zur Herstellung und Anwendung von ATMP wird daher durch die Richtlinie nicht eingeschränkt. §4b AMG stellt für die Universitätsmedizin eine essentielle Regelung dar, um Therapien insbesondere für sehr kleine Patientenkohorten anzuwenden, für die es i.d.R. keinen kommerziellen Markt gibt. Eine europäische Harmonisierung der „hospital exemption“ auf Grundlage des in Deutschland gängigen Verfahrens ist daher sehr zu begrüßen.

Darüber hinaus regen wir an, dass

1. sichergestellt ist, dass Arzneimittelentwicklungen der Universitätsklinik und der Medizinischen Fakultäten von den Vergünstigungen für „non-for-profit entities“ mit umfasst werden;
2. nur für klinische Prüfungen entsprechend EU-VO 536/2014, die in einem direkten Zusammenhang mit der Entwicklung eines spezifischen Arzneimittels stehen, vollständige Originaldaten durch den Zulassungs-Antragsteller eingereicht werden müssen;
3. wenn in den Legislativvorschlägen auf klinische Studien oder deren Ergebnisse abgehoben wird, die der EU-VO 536/2014 unterliegen und daher europaweit unter den gleichen hohen Anforderungen an Qualität, Validität, Sicherheit und gesetzeskonformer Realisierung durchgeführt werden, auch der Begriff „clinical trials“ bzw. „klinische Prüfung“ verwendet wird, da nur für diese Studien die Anforderungen der EU-VO 536/2014 gelten;
4. durch entsprechende Formulierungen klargestellt wird, dass nur substanzielle öffentliche finanzielle Unterstützungen in einem direkten Zusammenhang mit der Arzneimittelentwicklung des zuzulassenden Produktes übermittelt werden müssen – und nicht jedwede finanzielle Unterstützung z.B. der Grundlagenforschung, insbesondere wenn diese andere Methoden und Prozesse betreffen;
5. entsprechend der Intention des Vorschlages die Bestimmungen zu „non-interventional post-authorisation safety studies“ nur für die durch den Zulassungsinhaber verantworteten Studien gelten und nicht durch unpräzise Formulierungen möglicherweise auch akademische Studien mit einer nur minimalen Unterstützung des Zulassungsinhaber davon betroffen sind;
6. unter Anerkennung der Notwendigkeit, mögliche negative Einflüsse von Arzneimitteln auf die Umwelt stärker zu berücksichtigen, dieses mit Augenmaß geschieht und diese Aspekte hauptsächlich schon bei der Beantragung und Genehmigung einer klinischen Prüfung durch die Bundesoberbehörden erfolgt; wenn eine Genehmigung für eine klinische Prüfung dann erst nach detaillierter Prüfung von Maßnahmen zum Schutz von Prüfungsteilnehmern, Dritten und der Umwelt durch die Bundesoberbehörden erfolgt, ist eine deutliche Verschlechterung der Situation klinischer Prüfungen z.B. durch überzogene Versicherungsverpflichtungen nicht notwendig und sollte vermieden werden;
7. keine erschwerenden Bedingungen für die Durchführung der ohnehin schon zu geringen pädiatrischen klinischen Prüfungen durch die geplante Verkürzung der Berichtspflicht von 12 auf 6 Monate geschaffen werden;

8. die Möglichkeit der spezifischen und gezielten Informationsvermittlung auch für Studierende und Auszubildende, die nach erfolgreichem Abschluss später Arzneimittel verordnen oder verabreichen können, nicht durch etwaige Formulierungen in der Directive und Regulation beeinträchtigt oder verhindert werden.

Erläuterungen:

Zu 1.

In der Directive Art 4. werden in Absatz (52) die Voraussetzungen für eine „non-for profit entity“ definiert; auf diese Definition wird dann auch im Folgenden in der Directive bzw. der Regulation Bezug genommen, wenn es um die Vergünstigungen für non-for profit entities geht:

Durch geeignete Formulierungen sollte sichergestellt werden, dass auch Arzneimittelentwicklungen der Universitätsmedizin von diesen Vergünstigungen für non-for profit entities profitieren können und Einrichtungen der Hochschulmedizin auch von der Definition nach Absatz (52) mit umfasst werden. Ebenso ist durch geeignete Formulierungen sicherzustellen, dass, wenn es um Vergünstigungen für die Zulassung eines bestimmten Arzneimittels handelt, es sich bei der Definition einer „entity not engaged in an economic activity“ nur der Bereich der Entwicklung dieses einzelnen, definierten Arzneimittels betrachtet werden dürfte. Eine etwaige Beteiligung der Universitätsmedizin an der Entwicklung eines anderen Arzneimittels durch die Durchführung einer anderen klinischen Prüfung einer ganz anderen Fachrichtung mit finanzieller Unterstützung eines Sponsors darf nicht gegen eine Zuordnung einer ‘entity not engaged in an economic activity’ in Bezug auf eine weitere, durch die Universitätsmedizin alleine durchgeführte Arzneimittelentwicklung stehen.

Formulierungsvorschläge:

(52 new) ‘entity not engaged in an economic activity’ means any legal or natural person that is not **predominantly** engaged in an economic activity and that:

- (a) is not an undertaking or controlled by an undertaking, **or**,
- (b) **is a University, University Medical Center or Medical Faculty**, and,
- (c) has not concluded agreements with specific undertaking concerning sponsorship for or participation in **clinical trials for the development of the medicinal product concerned**;

Zu 2. und 3.

In EU-VO 536/2014 werden die Anforderungen an ordnungsgemäße klinische Prüfungen („clinical trials“) festgelegt, um die Gewinnung qualitativ hochwertiger und belastbarer Erkenntnisse entsprechend dem gegenwärtigen Stand des Wissens unter gleichzeitigem Schutz der Person und der Daten der an den Prüfungen beteiligten Personen in ganz Europa sicherzustellen. Diese regulatorischen Festlegungen für die ordnungsgemäße Durchführungen klinischer Prüfungen sollen zu qualitätsgesicherten und validen Ergebnissen führen, die dann eine verlässliche Basis späterer Zulassungsentscheidungen bilden.

Diese regulatorischen Anforderungen gelten entsprechend Artikel 1 der EU-VO 536/2014 jedoch nur für klinische Prüfungen und nicht für klinische Studien, die keine klinischen Prüfungen sind. Daher sollte in den Legislativvorschlägen an den entsprechenden Stellen, an denen auf dem regulatorischen Bereich unterfallenden und daher den entsprechenden Anforderungen genügenden klinischen Prüfungen abgehoben wird, auch der Begriff „Klinische Prüfung“ bzw. „clinical trial“ verwendet werden.

Zum Beispiel sollte in der Directive in Art. 6 Absatz (3) der Begriff “clinical trials“ verwendet werden, insbesondere, da in dem erwähnten Annex I in Absatz 12 auch nur „clinical trials“ erwähnt werden. Auch wäre hier eine Einschränkung nur auf die für die klinische Arzneimittelentwicklung relevanten Prüfungen zu begrüßen, um eine extensive Ausweitung der Antragsunterlagen zu vermeiden.

Eine Verwendung des Begriffes “clinical trials“ ist auch im Absatz (5) dieses o.g. Artikels zu empfehlen.

Formulierungsvorschlag:

Art. 6 General requirements for marketing authorisation applications

...

(3) The documents and information concerning the results of the pharmaceutical and non-clinical tests and the **development of the medicinal product relevant** clinical **studies trials** referred to in Annex I shall be accompanied by detailed summaries in accordance with Article 7 and supportive raw data.

...

(5) The marketing authorisation application for a medicinal product that is not authorised in the Union at the time of entry into force of this Directive and for new therapeutic indications, including paediatric indications, new pharmaceutical forms, new strengths and new routes of administration of authorised medicinal products which are protected either by a supplementary protection certificate under [Regulation (EC) No 469/2009 - OP please replace reference by new instrument when adopted], or by a patent which qualifies for the granting of the supplementary protection certificate, shall include one of the following:

(a) the results of all clinical **trials studies** performed and details of all information collected in compliance with an agreed paediatric investigation plan;

...

Zu 4.

In Artikel 57 der Directive sind Maßnahmen geplant, um über Unterstützung mit öffentlichen Mitteln bei der Arzneimittelentwicklung definierter Produkte zu informieren. Dieses ist zu begrüßen. Jedoch sollte durch entsprechende Formulierungen sichergestellt werden, dass diese Informationspflicht nur auf a) direkte, b) maßgebliche und substanzielle Unterstützung im c) klinischen Entwicklungsprozess (d.h. klinische Prüfungen) eines d) spezifischen und definierten Arzneimittel konzentriert. Es sollte durch geeignete Formulierungen sichergestellt werden, dass finanzielle Unterstützung von Grundlagenforschung oder Evaluierung von Methoden, Prozessen oder Prinzipien im Bereich der Akademia ohne einen direkten Bezug zum klinischen Entwicklungsprozesses des betreffenden Arzneimittels NICHT von diesen Forderungen miterfasst werden. In Deutschland werden wissenschaftsinitiierte akademische Studien von unterschiedlichen Behörden, Institutionen und Organisationen mit unterschiedlichen Organisations- und Rechtsformen unterstützt; exemplarisch seien hier das BMBF, die Deutsche Forschungsgemeinschaft und die Deutsche Krebshilfe aufgeführt, um diese unterschiedlichen Rechtsformen zu illustrieren. Durch geeignete Formulierungen sollte sichergestellt werden, dass Klarheit besteht, ob z.B. finanzielle Unterstützung aller dreier genannter Unterstützer gemeint sind oder in Deutschland nur direkte Förderungen von Ministerien wie z.B. BMBF-geförderte klinische Prüfungen von den geplanten Regelungen betroffen wären.

Zur weiteren Verdeutlichung führen wir die folgenden zwei Formulierungsvorschläge an:

Article 57

Responsibility to report on public financial support

1. The marketing authorisation holder shall declare to the public **any** direct **and substantial/predominantly** financial support received from any public authority or publicly funded body, in relation to **any** specific activities for the **research and clinical** development of the medicinal product covered by a national or a centralised marketing authorisation,....

oder

1. The marketing authorisation holder shall declare to the public any direct **substantial/predominantly** financial support received from any public authority or publicly funded body, in relation to **any clinical trials during the research and** development of the medicinal product covered by a national or a centralised marketing authorization,...

Zu 5.

Durch geeignete Formulierungen in Art 117 der Directive sollte sichergestellt werden, dass entsprechend der Intention des Vorschlages die Bestimmungen zu „non-interventional post-authorisation safety studies“ nur für die durch den Zulassungsinhaber verantworteten Studien gelten und nicht durch unpräzise Formulierungen möglicherweise auch akademische Studien mit einer nur minimalen Unterstützung des Zulassungsinhaber davon betroffen sind.

Formulierungsvorschlag:

Non-interventional post-authorisation safety studies

1. This Section applies to non-interventional post-authorisation safety studies that are initiated, managed or financed **completely** by the marketing authorisation holder voluntarily or pursuant to obligations imposed in accordance with Articles 44 or 87, and that involve the collection of safety data from patients or healthcare professionals.

ZU 6.

In den vorliegenden Legislativvorschlägen ist geplant, durch Erweiterung des Artikels 25 der EU-VO 536/2014 sicherzustellen, dass durch den Antragsteller einer klinischen Prüfung Maßnahmen zum Schutz nicht nur von Prüfungsteilnehmern (bisheriger Stand), sondern auch von Dritten und der Umwelt (geplante Erweiterung) einzureichen sind, die von der Behörde geprüft werden. Somit würde eine Genehmigung einer klinischen Prüfung nur erteilt werden, wenn Risiken für Prüfungsteilnehmer, Dritte oder die Umwelt nach Einschätzung der Behörde minimal sind bzw. geeignete Maßnahmen zur Risikominimierung bzw. zum Schutz dieser als ausreichend eingeschätzt werden.

Daher ist nicht nachzuvollziehen, warum dann auch durch eine geplante Änderung des Artikels 76 der EU-VO 536/2014 auch noch eine erweiterte Versicherung abgeschlossen werden soll, die im Falle von Schäden an Dritten oder der Umwelt einspringt. Insbesondere, wenn in den vorliegenden Formulierungen der Zusammenhang mit einer Studie nur ursächlich (möglich), aber nicht zwingend sein muss. Es ist zu erwarten, dass eine solche Erweiterung der gegenwärtigen Versicherungspflicht, zu der im AMG bereits sehr detaillierte Anforderungen formuliert sind, zu einer deutlichen Steigerung der ohnehin schon hohen Kosten für eine Versicherung der klinischen Prüfung führen wird. Diese Kosten müssten dann im Bereich der wissenschaftsinitiierten klinischen Prüfungen von den akademischen Einrichtungen getragen bzw. von der öffentlichen Hand zusätzlich finanziert werden. Diese Mittel würden dann nicht mehr für den direkten Erkenntnisgewinn in klinischen Studien zur Verfügung stehen und bei nicht zu erwartender deutlicher Steigerung der Mittel zu einer deutlichen Abnahme klinischer wissenschaftsinitiiertes Studien in Deutschland und Europa führen.

Daher schlagen wir vor, die geplanten Änderungen in Artikel 76 der EU-VO 536/2014 Absatz 1 ersatzlos zu streichen.

Wenn diesem Vorschlag nicht gefolgt werden kann, regen wir hilfsweise an, durch geeignete Formulierungen sicherzustellen, dass die Versicherungspflicht nur Schäden an Dritten oder der Umwelt betrifft, die eindeutig kausal mit der Durchführung der klinischen Prüfung verbunden sind und zeitnah (d.h. während der Studiendurchführung) auftreten.

Wir möchten noch einmal darauf hinweisen, dass es sich hierbei nur um eine Versicherung für mögliche Umweltschäden, während der eng durch die Behörden begleiteten und überwachten Prozesse der Arzneimittelentwicklung handelt; mögliche Schäden für die Umwelt, die durch die breite und unkontrollierte Anwendung von Arzneimitteln nach Zulassung möglich wären, sind durch die anderen geplanten Maßnahmen in der Directive und der Regulation wie z.B. der EPA adressiert und sollten durch bestehende Versicherungen des Zulassungsinhabers dann abgedeckt sein.

Zu 7.

In den vorliegenden Legislativvorschlägen ist geplant, durch Änderungen des Art. 37 der EU-VO 536/2014 die Zeit bis zur Übermittlung der Studienergebnisse für pädiatrische Studien zu halbieren, d.h. von 12 auf 6 Monate zu verkürzen. Dieses würde eine zusätzliche extreme Herausforderung an pädiatrische klinische Prüfungen bedeuten, da nach Studienende eine große Anzahl von ressourcenintensiven Prozessen für einen ordnungsgemäßen Abschluss einer klinischen Prüfung erfolgen. Beispielhaft seien hier zur Verdeutlichung Monitoring einschl. Queries, close out visits, Konsolidierung der Studiendatenbank und Datenbankschluss, biometrische Auswertung, Erstellung und Konsolidierung des Abschlussberichtes genannt. Es ist nicht nachvollziehbar, warum für pädiatrische klinische Studien solche erschwerenden Bedingungen formuliert werden, die sicherlich nicht als geeignete Maßnahme zur notwendigen Förderung und Unterstützung pädiatrischer Studien gewertet werden kann. Daher empfehlen wir die ersatzlose Streichung des beabsichtigten Absatzes 4 im Artikel 37 der EU-VO 536/2014.

Zu 8.

In den Artikeln 180, 181, 183 und 184 der Directive werden Aussagen zur Übermittlung spezifischer Informationen an den eingeschränkten Kreis von Personen, die Arzneimittel verschreiben oder diese anwenden, sowie zu Werbe- und Unterstützungsmaßnahmen für diesen Personenkreis getroffen. Durch geeignete Formulierungen in diesen Artikeln sollte gewährleistet werden, dass Studierende und Auszubildende, die nach erfolgreichem Abschluss Arzneimittel verordnen oder verabreichen können, auch durch die gezielte Informationsvermittlung an diesen eingeschränkten Personenkreis profitieren können und nicht ausgeschlossen sind.

Weitere Hinweise

In Art. 81 Abs. 2 Buchstabe c sind die Möglichkeiten einer Verlängerung der Schutzperiode für Arzneimittel um 6 Monate beschrieben, wenn klinische Prüfungen mit einem „relevant and evidence based comparator“ entsprechend den Empfehlungen der Agentur erfolgt. Diese Empfehlungen der Agentur werden in Absatz 3 mit einer direkten Referenz auf Absatz 2 Buchstabe c noch weiter ausgeführt – hierbei wird der Begriff „guidelines“ verwendet. Daher kann es sich in der gegenwärtigen Formulierung des Buchstaben c) nur um einen Fehler handeln und der dort verwendete Begriff „advice“ sollte durch „guideline“ ersetzt werden.

Correction Art. 81

(2) Subject to a scientific evaluation by the relevant competent authority, the data protection period referred to in paragraph 1 shall be prolonged by:

...

(c) six months, for medicinal products containing a new active substance, where the clinical trials supporting the initial marketing authorisation application use a relevant and evidence-based comparator in accordance with **scientific guidelines** ~~advice~~ provided by the Agency;

...

3. The Agency shall set the **scientific guidelines** referred to in paragraph 2, point (c), on criteria for proposing a comparator for a clinical trial, taking into account the results of the consultation of the Commission and the authorities or bodies involved in the mechanism of consultation referred to in Article 162 of [revised Regulation (EC) No 726/2004].

Annex II der Directive muss noch vollständig überarbeitet werden, da hier noch auf die nicht mehr gültigen Anforderungen an klinische Prüfungen entsprechend EU-Directive 2001/20/EC abgehoben wird.