

3. DACH Symposium Klinische Prüfungen, Salzburg

Clinical Trial Regulation

Was ist wirklich neu?

Dr. Stefan Strasser

AGES Medizinmarktaufsicht, Institut Überwachung, Abteilung Klinische Prüfung

Übersicht

- VO (EU) 536/2014 in a nutshell
- Auswahl des berichterstattenden Mitgliedsstaates (RMS)
- Validierung
- Genehmigung mit Auflagen
- Fristen und Timer im Clinical Trial Information System (CTIS)
- Nachträgliches Hinzufügen eines Mitgliedsstaates
- Artikel 11 Verfahren – aufgeteilte Einreichung
- Substantielle Änderungen und Meldungen
- Schulungsmaterial
- Vorbereitung auf den ersten Antrag

Disclaimer

Der Inhalt dieser Präsentation spiegelt das persönliche Wissen, die Erfahrung und Sicht des Autors wider.

Dies entspricht nicht notwendigerweise der Auffassung des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG), der österreichischen Agentur für Gesundheit und Ernährungs-sicherheit (AGES), der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) oder der Europäischen Kommission (EC).

Jede Auslassung oder Verkürzung der regulatorischen Anforderungen innerhalb dieser Präsentation entbindet keine natürliche oder juristische Person ihrer gesetzlichen Verpflichtungen in vollem Umfang den geltenden gesetzlichen Anforderungen zu entsprechen.

Verordnung (EU) 536/2014

Anwendbar seit 31.01.2022!

27.5.2014

DE

Amtsblatt der Europäischen Union

L 158/1

I

(Gesetzgebungsakte)

VERORDNUNGEN

VERORDNUNG (EU) Nr. 536/2014 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES

vom 16. April 2014

über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG

(Text von Bedeutung für den EWR)

http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=OJ:JOL_2014_158_R_0001&from=EN

http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=OJ:JOL_2014_158_R_0001&from=EN

Regulation in a nutshell

Was soll es uns bringen?

- Harmonisierung von Definitionen und Anforderungen
- **Zentrales elektronisches Einreichportal** ("CTIS"), betreut von der EMA
- **Harmonisiertes Einreichdossier** (Annex I, Annex II) für kooperative ("Teil 1") und nationale ("Teil 2") Dossierteile
- Worksharing durch den **"Reporting Member State (RMS)"**
- Verlässliche und kompetitive Fristen (versus USA et al.)
- **"single decision" und "single fee"**
- Alle Daten und Unterlagen im EU Portal **"public by default"**
- **Nationaler Prozess von Behörde(n) und Ethikkommission(en)** in der Verantwortung der Mitgliedsstaaten

Clinical Trial Information System (CTIS)

<https://euclinicaltrials.eu/home>



English **EN** | [CTIS log in](#) 

[About](#)  | [Search clinical trials and reports](#)  | [CTIS for sponsors](#) | [CTIS for authorities](#) | [Support](#) 

Clinical trials in the European Union

This website supports the undertaking and oversight of clinical trials in the European Union (EU) and European Economic Area (EEA).

It is part of a broad initiative to transform the EU/EEA clinical trials environment in support of large clinical trials in multiple European countries, to the benefit of medical innovation and patients.

A clinical trial is a study performed to investigate the safety or efficacy of a medicine. For human medicines, these studies are carried out in human volunteers.

[Learn more about this website](#) →



CTIS for sponsors

Clinical trial sponsors and other organisations involved in running clinical trials can apply to run a trial and can manage an ongoing trial in up to 30 countries in the European Union and European Economic Area via the Clinical Trials Information System (CTIS).

[Explore](#)

CTIS for authorities

Regulatory authorities, such as national competent authorities and ethics committees of EU Member States and European Economic Area countries can participate in the assessment, authorisation or oversight of a trial.

[Explore](#)

Searching for clinical trials

This website initially provides limited information on individual clinical trials in the European Union and European Economic Area. It will gradually contain more information as clinical trial sponsors and regulators use it to initiate and oversee clinical trials since the launch of this website and the database underpinning this website, on 31 January 2022.

[Search clinical trials](#) →

Information on individual clinical trials initiated in the European Union and the European Economic Area before 31 January 2022 can be found in the European Union Clinical Trials Register.

[Search in the EU Clinical Trials Register](#) 

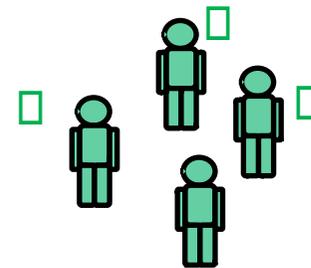
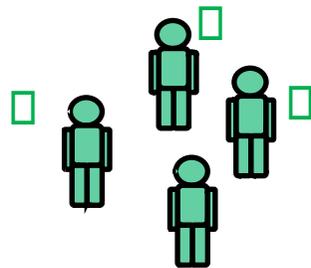


Grundsätzlicher Prozessablauf

Auswahl des Reporting Member State (RMS)

Der Schirmherr ihrer Studie

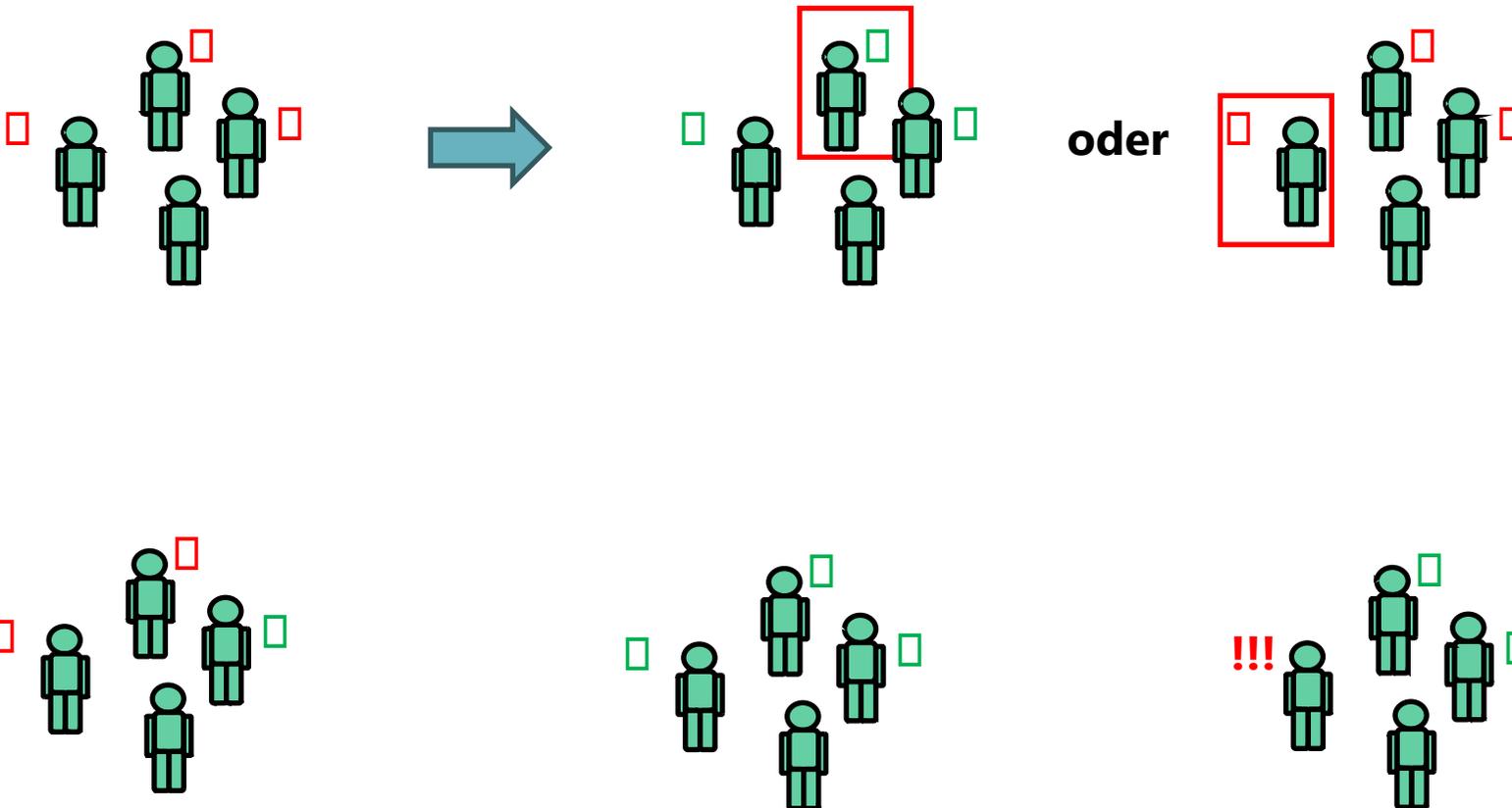
- Der Sponsor kann den RMS vorschlagen.
- Bei einer multinationalen klinischen Prüfung müssen sich die Mitgliedsstaaten (MSC) innerhalb von 6 Tagen auf den RMS einigen.
- Der CTR Prozess benötigt die Garantie für einen RMS.
- Es ist nicht vorgesehen, dass der RMS seine Verantwortung jemals abgibt.



Auswahl des Reporting Member State (RMS)

Der Schirmherr ihrer Studie

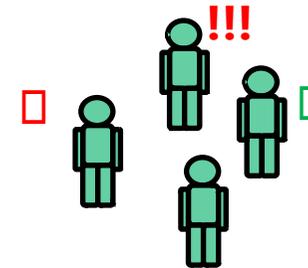
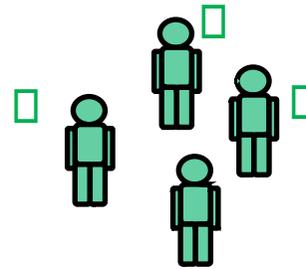
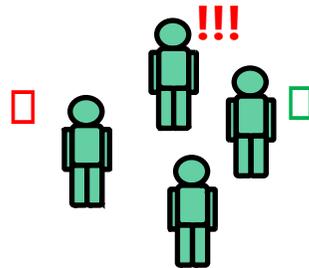
- **Szenario 2: Der vorgeschlagene RMS ist nicht willig □ nimmt ihm kein anderer MSC die Aufgabe ab, bleibt er RMS.**



Auswahl des Reporting Member State (RMS)

Der Schirmherr ihrer Studie

- **Szenario 4: Ein MSC ist mit dem RMS nicht einverstanden □ Diskussion □ erfolgt keine Einigung, bleibt der vorgeschlagene RMS.**



Validierung – der erste Schritt

Oft fehlt noch etwas...

- RMS validiert innerhalb von 10 Tagen nach Eingang.
- RMS berücksichtigt die Kommentare der MSC bis Tag 7.
- **Faktisch werden nationale Aspekte (= Part II) von den MSC bewertet werden**
 - weil der RMS anfangs noch nicht feststeht
 - weil der RMS wahrscheinlich nicht alle Sprachen der MSC verstehen kann
- **Es ist wenig Diskussion und Konsolidierung zu erwarten (3 Tage!).**

Was ist Validierung?

Haben die MSC ein gemeinsames Verständnis von Validierung?

Validierung soll die Zuständigkeit bestätigen und sicherstellen, dass für die Begutachtung alle Unterlagen vorliegen.

Wie ist mit Auflagen umzugehen?

Genehmigt, aber doch nicht ganz...



Bundesamt für
Sicherheit im
Gesundheitswesen
BASG

Umgang mit Fristen

Validierung	Teil 1 Begutachtung	Teil 2 Begutachtung	Entscheidung	Gesamt
Erstantrag				
10 Tage (+10/+5)	45 Tage (+12/+19)	Wie Part I	5 Tage	60 Tage (max. 106 Tage)
Nachträgliches Hinzufügen eines MSC				
N/A	52 Tage (+12/+19)	Wie Part I	N/A	52 Tage (max. 83 Tage)
Wesentliche Änderung				
6 Tage (+10/+5)	38 Tage (+12/+19)	Wie Part I	5 Tage (Pt I) N/A (Pt II)	49/44 Tage (max. 95/90 Tage)

Die Funktionsweise von Timern in CTIS

Sind sie zu hart, bist du zu weich...

CTIS unterscheidet zwischen

- „**Hard Tasks**“ mit „**Hard Timers**“ □ verfahrensleitende Frist
- „**Soft Tasks**“ mit „**Soft Timers**“ □ verfahrensinterne Fristen
- Der Hard Task existiert immer, Soft Tasks hängen voneinander ab.
- In Validierung und Assessment von Teil 1 kontrolliert der RMS die Hard Tasks

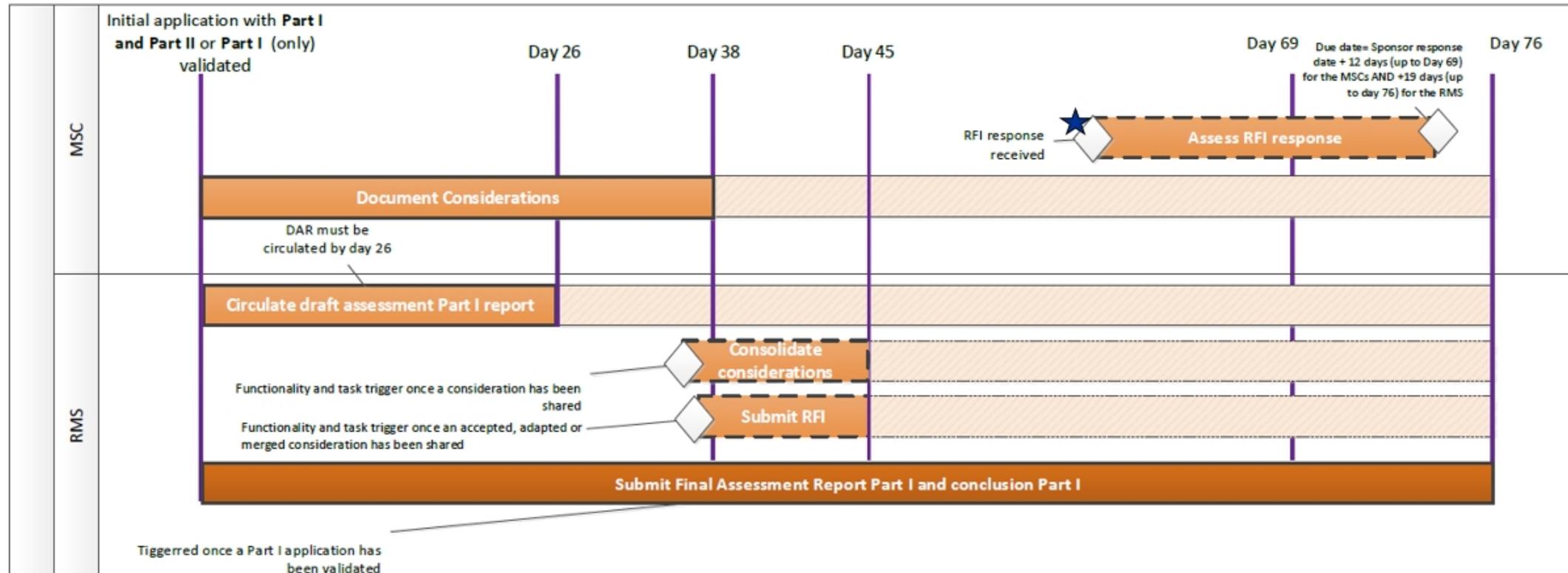
Beispiel Begutachtung:

Hard Task = Assess Part I (45 Tage, RMS)

Soft Tasks = Circulate Assessment Report (26 Tage, RMS), Document Considerations (+ 12 Tage, RMS und MSC) □ Consolidate Considerations (7 Tage, RMS) □ Submit RFI (RMS) ...

Beispiel für Timer (EMA)

Part I assessment



Wird es verkürzte Fristen geben?

Gut und günstig ist nicht schnell, schnell und günstig ist nicht gut...

- Grundsätzlich wurde die CTR immer mit der Aussicht präsentiert, dass es sich bei den Fristen um **Maximalfristen** handelt

Wie können die Fristen verkürzt werden?

- **Keine Mängel** bei Validierung/Begutachtung bzw. der Sponsor antwortet umgehend.
- **RMS verkürzt seine 26-Tage-Frist für den Erstbericht** □ MSC müssen auf einen Bericht reagieren, den sie nicht erwarten □ nur nach vorheriger Absprache!
- **RMS verkürzt seine 7-Tage-Frist für Konsolidierung** von Mängeln oder Mängelbehebung □ Abstriche bei Konsolidierung?
- **MSC schließen vor Ablauf der 12 Tage die Einmeldung oder Bewertung von Mängeln ab** □ der Langsamste bestimmt das Tempo

Nachträgliches Hinzufügen eines MSC

Wenn's für euch OK ist, ist es für mich auch OK...



Bundesamt für
Sicherheit im
Gesundheitswesen
BASG

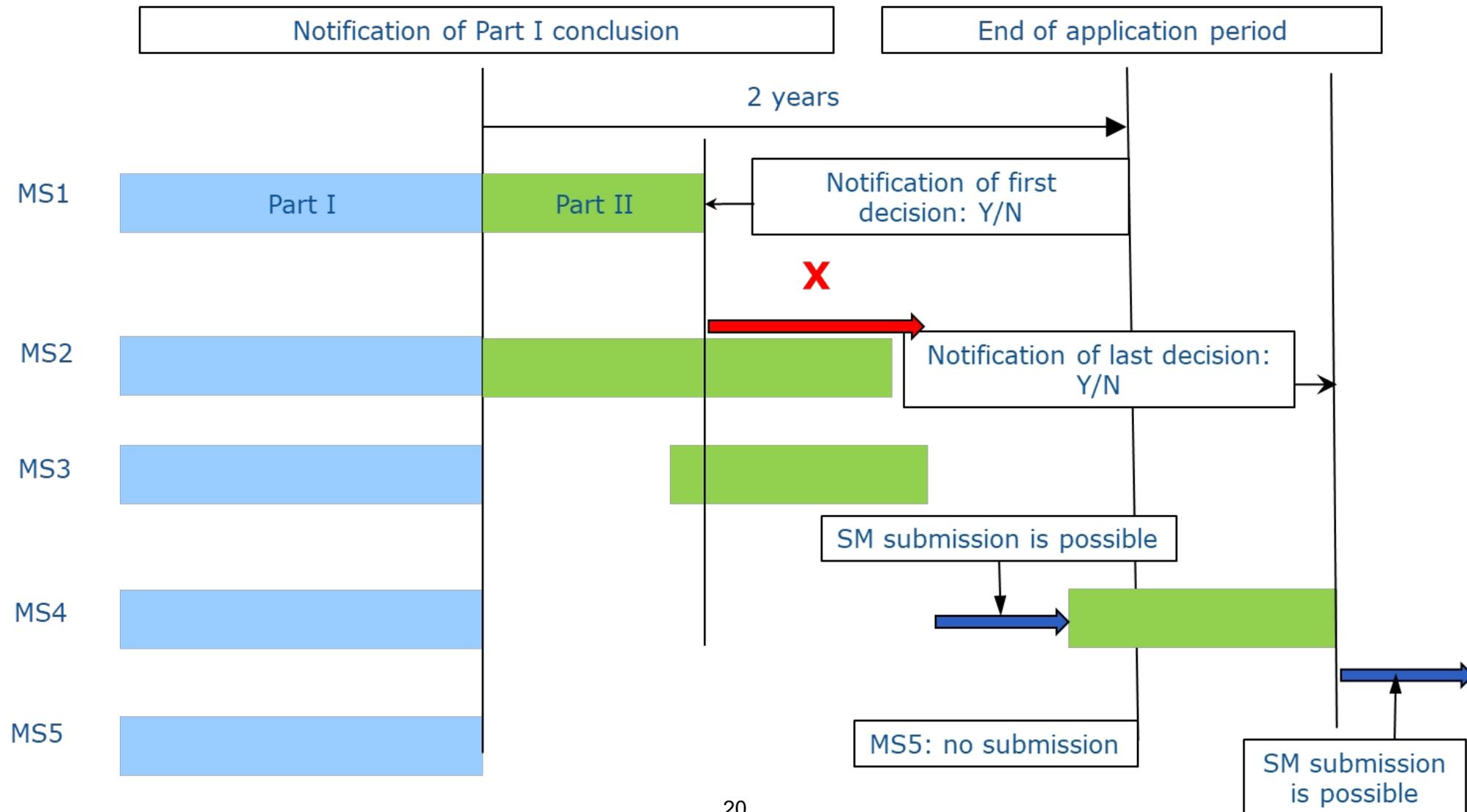
Artikel 11 Verfahren

Zu Beginn klingt es wie eine gute Idee...



Bundesamt für
Sicherheit im
Gesundheitswesen
BASG

Artikel 11 und Substantial Modification



Entscheidung über wesentliche Änderungen

Ganz oder gar nicht...



Bundesamt für
Sicherheit im
Gesundheitswesen
BASG

Blockade durch laufende Verfahren

Draft Q&A on substantial modifications

“Question:

When can a sponsor submit a substantial modification concerning part I and II?

Answer: *The definition of a substantial modification (SM) in Regulation (EU) No 536/2014 (Article 2(2)13) implies that **a SM request can be considered only after the decision on the clinical trial is taken in at least one Member State.***

*This implies that **no SM request can be assessed while any assessment is on-going** (be it an assessment of an initial application, a request to add a Member State concerned (MSC) or a request for another SM).*

Therefore, the SM can be assessed only after the decision on the previously submitted application is issued.”

Blockade durch laufende Verfahren

Multitasking schadet der Konzentration...



Bundesamt für
Sicherheit im
Gesundheitswesen
BASG

Überwachungsrelevante Meldungen

„Ask-and-wait“, „do-and-tell“ oder „keep-it-to-yourself“.

Es gibt nun drei Arten von Änderungen...

- **Wesentliche Änderungen** □ **erfordern eine Genehmigung gemäß ...**
- **Unwesentliche Änderungen** □ **dokumentieren, aber nicht gesondert melden**
- **Relevant für die Überwachung durch die MSC (Artikel 81 Abs.9)**

Die letzte Kategorie löst endlich unser Problem, dass Behörde und EK einige Dinge wissen sollten (Meldepflicht), aber nicht darüber entscheiden müssen (keine Genehmigungspflicht)

Herausforderung für den RMS, diese Meldungen auszufiltern.

Überwachungsrelevante Meldungen - Beispiel



Bundesamt für
Sicherheit im
Gesundheitswesen
BASG

Do you want to know [more](#)?

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-information-system-training-support>

Adaptive pathways

Advanced therapies

Clinical trials

Clinical Trials Regulation

Training and support

Modular training
programme

Compassionate use

Compliance

Data on medicines (ISO
IDMP standards)

Ethical use of animals

Innovation in medicines

Medicines for older people

Orphan designation

Clinical Trials Information System: training and support [← Share](#)

Table of contents

- [Online training modules](#)
- [Handbook for clinical trial sponsors](#)
- [Reference materials for clinical trial sponsors](#)
- [Master trainers](#)
- [Training and information events](#)

Training and supporting materials are available from the European Medicines Agency (EMA) on how to use the Clinical Trials Information System (CTIS) ahead of its planned launch in January 2022. EMA's training resources are tailored for clinical trial sponsors and staff of the European Union (EU) Member States, European Commission and other organisations who will use the system.

Resources include:

- online training modules;
- a handbook for clinical trial sponsors;
- a master trainer programme;
- training and information events.

The training and support materials aim to help users comply with their obligations under the [Clinical Trials Regulation \(Regulation \(EU\) No 536/2014\)](#) [↗](#), which apply once the CTIS goes live.

More information on CTIS and the Clinical Trials Regulation is available on [Clinical Trials Regulation](#).

Die erste Einreichung in CTIS

Vorbereitung ist alles!

- **Nutzen und studien Sie das Trainingsmaterial der EMA**
Das ist mein ERNST! WIRKLICH!!!
- **Suchen Sie Kontakt zum Sponsor Master Trainer Netzwerk**
Die Sponsor Master Trainer wurden trainiert, um Ihnen zu helfen.
- **Folgen Sie den Vorlagen und Empfehlungen von Behörde und Ethikkommission**
... aber warten Sie nicht auf den perfekten Leitfaden. „Gut“ ist gut genug.
- **Sorgen Sie für die Registrierung der Prüfzentren im EMA OMS**
Nationale Strukturen von Universitäten und Krankenhäusern sind zu beachten.
- **Kontaktieren Sie die RMS Behörde. Überlegen Sie wissenschaftliche Beratung.**

CTR & CTIS – our way into the future

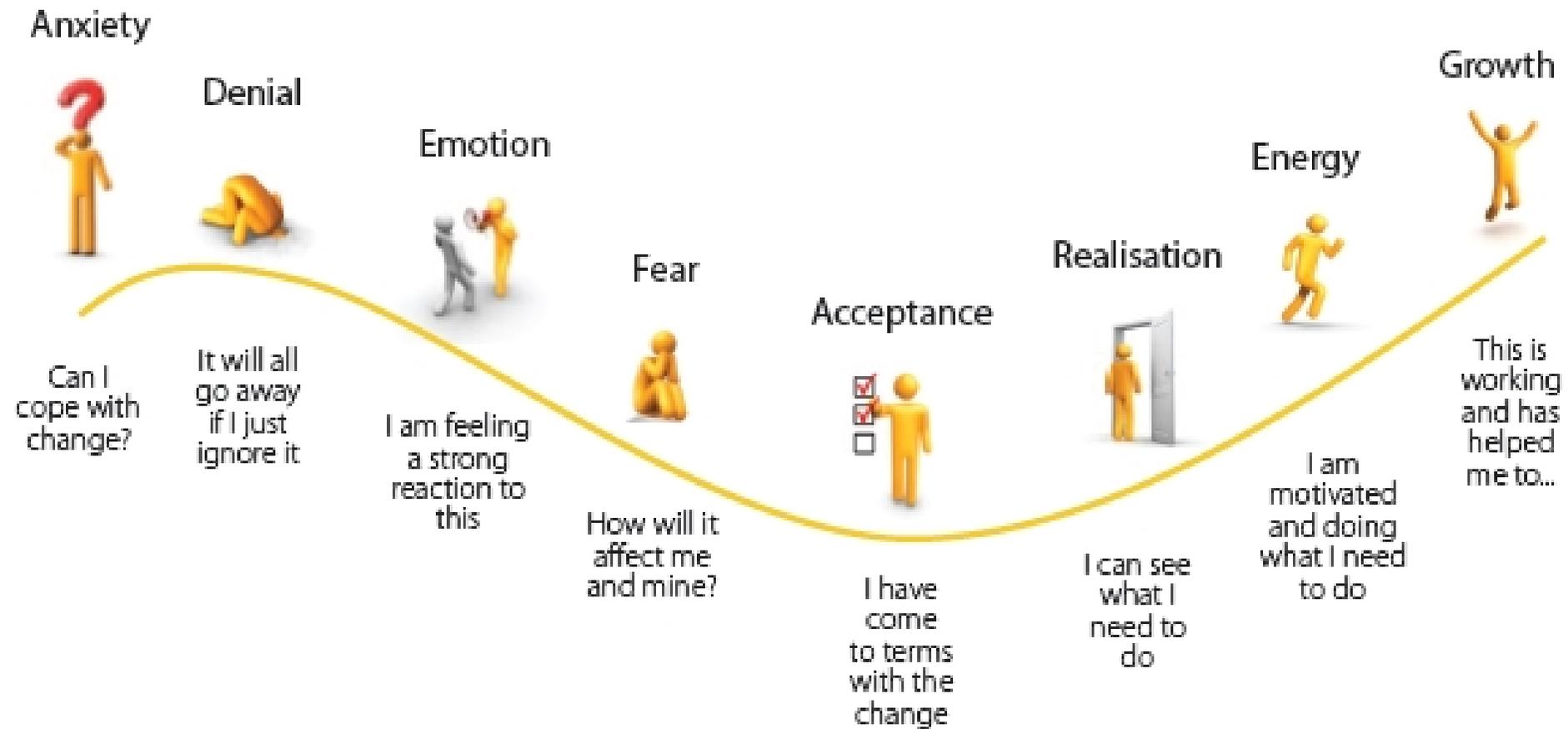
Call me an optimist!



Source: picture-alliance/dpa

Embrace the change!

Wo stehen SIE gerade?





Danke für die Aufmerksamkeit!

Fragen?



Austrian
Federal Office for
Safety in Health Care

BASG

Dr. Stefan Strasser

Abteilungsleiter Klinische Prüfung

BASG -

Austrian Federal Office for Safety in Health Care

Traisengasse 5

1200 Vienna

+43 (0) 50555 - 36827

stefan.strasser@ages.at

www.basg.gv.at