

---

# Neue Herausforderungen für DRA-Abteilungen im Vollzug der 12. AMG-Novelle

Dr. Harald Tietz  
Director Regulatory & Scientific Affairs  
Lilly Deutschland GmbH



Antworten, auf die es ankommt.

---

# Referentenentwurf

---

- Am 25. April 2003 vom BMGS veröffentlicht.
- Setzt vornehmlich um:
  - Richtlinie 2001/20/EG: Vorschriften über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der klinischen Prüfung von Humanarzneimitteln („GCP-Directive“)
  - Richtlinie 2001/83/EG: Regelungen zur Pharmakovigilanz bei Humanarzneimitteln
  - Richtlinie 2001/82/EG: Regelungen zur Pharmakovigilanz bei Tierarzneimitteln
- Änderung der PharmBetrVO

# Vorgeschlagene Änderungen AMG

---

Hauptsächlich in den Bereichen:

- Zulassung
- Pharmakovigilanz
- Klinische Prüfung
- Herstellung

sowie

- Begriffsbestimmungen
- Großhandel

# § 4 Begriffsbestimmungen (Auswahl)

---

- Erstmalig: Definition für
  - „Gentransfer-Arzneimittel“
  - Somatische Zelltherapeutika
  - Xenogene Zelltherapeutika
  - Großhandel
- Gewebe, Zellen, Blut, Blutprodukte gelten als Wirkstoffe

# § 4 Begriff „Nebenwirkungen“

---

- Definition einer „schwerwiegenden Nebenwirkung“ gem. EU-Richtlinie als
  - tödlich oder lebensbedrohlich
  - erfordert stationäre Behandlung bzw. deren Verlängerung
  - bleibende oder schwerwiegende Behinderung
  - Invalidität, kongenitale Anomalie, Geburtsfehler
- Definition einer „unerwarteten Nebenwirkung“ mit Verweis auf Fachinformation (statt GI):  
Auswirkung auf Arzneimittel-Haftung ?
- Definition Wechselwirkung: „In Verbindung mit anderen Mitteln auftretende Nebenwirkung“: sinnvoll?  
Bsp.: kinetische WW oder WW mit Lebensmitteln ?

# § 4 Begriff „Sponsor“, „Prüfer“

---

Erstmalig: Definition für

- Sponsor: verantwortlich für Veranlassung, Organisation oder Finanzierung
  - mehrere Sponsoren parallel möglich; klare Zuordnung der Verantwortlichkeiten notwendig
  - Sponsor kann gleichzeitig pharm. Unternehmer sein, muss aber nicht.
- Prüfer, Hauptprüfer, LKP
  - LKP nicht mehr unbedingt für eine Studie erforderlich!
  - LKP bei Multicenterstudie: nicht mehr vom Sponsor ?
  - Prüfer muss nicht mehr unbedingt Arzt sein

# § 4 Begriff „klinische Prüfung“

---

- „Untersuchungen, die dazu bestimmt sind, klinische , pharmakologische oder sonstige pharmakodynamische Wirkungen ... zu erforschen ... oder Nebenwirkungen festzustellen ... oder den Stoffwechsel zu untersuchen, mit dem Ziel, sich von deren Unbedenklichkeit und Wirksamkeit zu überzeugen“
  - Doppelte Zielbeschreibung sinnvoll ?
  - Bsp.: Metabolismusstudie dient nicht direkt Wirksamkeit und Sicherheit
- Multizentrische Prüfungen „in einem oder mehreren EU Mitgliedsstaaten“.
  - Ortsprinzip sinnvoll ? (multizentrische Studien mit Drittstaatbeteiligung ist keine klinische Prüfung ?; Wortlaut nicht EU-konform)

# § 6 Risikovorsorge

---

Ermächtigung zur RVO zur Risikovorsorge und Abwehr unmittelbarer Gefahren.

Aufnahme des Prinzips der Risikovorsorge:

- Absenkung der Schwelle unter den „begründeten Verdacht“
- Änderung der bisherigen Rechtsauslegung ?
- Konkreter Anlass für vorgeschlagene Änderung ?



# § 10 Kennzeichnung

---

- AM zur klinischen Prüfung aus §10 herausgenommen; neu in § 12 Abs. 1b geregelt; Regelung einer RVO unterstellt.
- Wünschenswert für RVO:
  - Bei offenen Studien keine Abkennzeichnung des Handelsnamens mehr: Genehmigungsverfahren für klin. Prüfungen → „Studien zu Werbezwecken können unterbunden werden.“
  - Keine Abkennzeichnung für IITs
- In §12 (1b) ebenfalls Ermächtigung zur Kennzeichnung von Ausgangsstoffen für die Herstellung von AM.

# § 14 Herstellungserlaubnis

---

- Kontrollleiter kontrolliert und (neu) gibt Charge frei
  - Entspricht EU-Praxis
  - Sinnvoll wäre: nur eine „Qualified Person“
- Herstellungsleiter gleichzeitig Kontrollleiter
  - Gestrichen für Wirkstoffherstellung
  - Keine Übergangsfrist
  - Keine EU-rechtliche Notwendigkeit

# § 15 Sachkenntnis

---

- 2 Jahre praktische Tätigkeit
  - in AM-Herstellung für Herstellungsleiter
  - In AM-Prüfung für Kontrollleiter
- Keine EU-rechtliche Notwendigkeit
- Kenntnis der AM-Herstellung wichtig bei AM-Prüfung (und umgekehrt) → sinnvoll bez. AM-Sicherheit ?
- Vorschlag verhindert Job-Rotation; erschwert Nachbesetzung
- Übergangsfrist notwendig !

# § 22 Zulassungsunterlagen

---

- GMP-Zertifikat bei Herstellung in Drittstaaten
- Vorschlag: die folgenden Unterlagen sollten in englischer Sprache zugelassen werden:
  - Angaben über die Herstellung
  - Angaben zur Stabilitätsprüfung
  - Kontrollmethoden

# § 25 Entscheidung über die Zulassung

---

- „Kommission A“ für NCEs: Einbeziehung von Patienten und Verbrauchern sinnvoll, aber:
  - Kommission ist entbehrlich geworden (keine Beteiligung bei zentralen Verfahren; Einfluss bei MR-Verfahren?)
- Kommission „Kinder & Jugendliche“
  - Einbindung in Zul.-verfahren (beratende Stellungnahme)
  - Voraussetzungen für “off-label use” bei Kindern ?
  - Welche praktische Konsequenz ergibt sich aus der Kommissionsmeinung?
  - Verzögerung von Zulassungsverfahren ?
  - Beteiligung bei zentralen Verfahren ?

# Anzeige von Nebenwirkungen

---

- Regelung zur Anzeige von Nebenwirkungen im neuen § 63b. Trennung der NW-Meldungen von Änderungsanzeigen sehr sinnvoll.
  - § 33 Kosten:  
Kostenerhebung für die Sammlung und Bewertung von AM-Risiken: Nicht sinnvoll, da
    - Unüberschaubare Kostenbelastung
    - Hoher bürokratischer Aufwand
    - Falscher Anreiz zur „Kostensenkung“ ?
- Besser:
- Jährliche Gebühr (wie bei zentralen Zulassungen)

## § 40 Allg. Voraussetzungen für die klin. Prüfung

---

- Sponsor mit Sitz in der EU oder EWR
- Prüfer mit „angemessener Qualifikation“ d.h.
  - Keine erforderliche 2-jährige Erfahrung für die Leitung
  - Prüfer muss nicht unbedingt ein Arzt sein
- Kein Leiter der klinischen Prüfung mehr erforderlich (LKP nur noch bei multizentrischen Studien)
- Zustimmung einer Ethik-Kommission erforderlich
- Genehmigung durch Bundesoberbehörde

# § 40 Abs. 2: Ethikkommission

---

- Sponsor reicht Unterlagen bei EK und Behörde ein (Umfang gem. RVO §42)
- Klarstellung erforderlich: eine „einzige“ EK
- Entscheidung innerhalb von 60 Tagen (GCP-Directive: „höchstens“ 60 Tage!)
  - Verlängerung gem. RVO § 42
  - Unklar: Clock-Stop bei Rückfragen/Diskussion ?  
Unklar: Frist für Antworten des Sponsors ?
  - Rechtsweg bei Fristüberschreitung durch EK?
  - Rechtsweg bei Ablehnung ?



## § 40 Abs. 2: Ethikkommission (Forts.)

---

- Ablehnungsgrund „entspricht nicht dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis“? Thematik/Kompetenz einer Ethik-Kommission ?
- Industrie-Vorschlag: Leitethik-Kommission für Kinder und andere Nicht-Einwilligungsfähige: nicht aufgegriffen.

# § 40 Abs. 3 Genehmigung BfArM / PEI

---

## Schriftliche Genehmigung erforderlich für

1. Somatische & xenogene Zelltherapeutika, Gentransfer-AM
2. Arzneimittel, die unter Teil A Dir. 2309/93 fallen und
  - deren aktive Substanz ein biologisches Produkt menschlichen oder tierischen Ursprungs ist (Bsp. Schweineinsulin)
  - AM, die gentechnisch veränderte Organismen oder die biologische Bestandteile menschlichen oder tierische Ursprungs enthalten (Bsp.: Gelatine, Lactose)
  - AM, die zu ihrer Herstellung derartige Bestandteile erfordern (Bsp.: Nährmedien).

Aktive Genehmigung gem. GCP-Directive nur für 1. vorgeschrieben!!!

Sind die Unterpunkte zu 2. Erläuterungen zu AM unter Teil A oder eigenständige Punkte ?

# § 40 Abs. 3 Genehmigung BfArM / PEI

---

## Dir. 2001/20/EC (GCP-Directive), Art 9 (5):

Unbeschadet des Abs. 6 kann jedoch bei Arzneimitteln, die ... unter Teil A des Anhangs der Verordnung (EWG) Nr.2309/93 fallen, **und bei anderen Arzneimitteln mit besonderen Merkmalen wie Arzneimitteln**, deren aktive Substanz(en) ein biologisches Produkt menschlichen oder tierischen Ursprungs ist (sind) oder biologische Bestandteile menschlichen oder tierischen Ursprungs enthält (enthalten) oder die zu ihrer Herstellung derartige Bestandteile erfordern, vor Beginn der klinischen Prüfungen eine schriftliche Genehmigung verlangt werden.



# Genehmigungsverfahren klären !

---

- Umfang. Dabei berücksichtigen:
  - Bisherige Regelung führte nicht zu Problemen
  - Forschungsstandort Deutschland !
  - Behördenressourcen konzentrieren auf NCEs
  - Vorschlag: Schriftliche Genehmigung beschränken auf vorgeschriebene AM-Gruppen gem. GCP-Directive
- Generelle Verlängerung der Frist EU-rechtswidrig!  
(nur zulässig für Gen- und Zelltherapie sowie gentechnisch veränderte Organismen).

# § 40 Abs. 3 Genehmigung BfArM / PEI

---

Welches sind die für die Prüfung „notwendigen“  
Unterlagen ?

- Analytische und pharmakol.-toxikologische Prüfung
- Prüfplan
- Klinische Angaben einschl. Prüferinformation

Verweis auf RVO gem. § 42 → **ACHTUNG:**



# § 40 Abs. 3 Pharmaz. Unterlagen

---

- Umfang der pharmazeutischen Unterlagen gem. CTD ?
- Pharm. Unterlagen bei IITs / anderer unabh. Forschung?
- Verfahren für Änderung der Unterlagen nach Genehmigung ?
- Gibt es ein “Mängelschreiben” zu pharm. Unterlagen ?
  - Wenn ja: “Restlaufzeit” der 60 Tage ?
- Bei multinationalen Studien:
  - Gibt es eine gegenseitige Anerkennung zwischen den EU-Staaten ?  
Wenn nein:
    - Effektive Ressourcennutzung ?
    - Einheitliche Qualitätsstandards ?



## § 40 (3) Genehmigung BfArM / PEI (Forts.)

---

- Genehmigungsfiktion nach 60 Tagen
  - Vorschlag: „so schnell wie möglich“ (gem. Art 9 (4) GCP Dir.)
- Zahlreiche „weiche“ Begriffe bez. Unterlagen:
  - „Vollständigkeit“ der Unterlagen
  - „Ausreichende“ Prüfung
  - „Angemessene“ Qualität“
- Schriftliche Genehmigung für biotech. Produkte (Teil A Dir. 2309/93) in 60 Tagen.
  - Notwendig bei Produkten wie z.B. Humaninsulin ?
  - Keine Regelung bei Fristüberschreitung
- RVO gem. §42: abgestuft nach klinischer Phase (?)

# § 40 Weitere Bestimmungen

---

## **Abs. 4: Patienteneinwilligung & Datenschutz**

- Dateneinsicht durch andere Behörden (FDA) in RVO zu regeln

## **Abs. 5: Versicherung**

- Inkonsistent: Sponsor aus EWR; Versicherung aus EU (amtl. Begr. Sieht auch EWR vor!)

## **Abs. 6: Minderjährige**

- Patientenaufklärung durch „pädagogisch erfahrenen“ Prüfer: Qualifikationsnachweis ?
- Forderung: Therapie/Prävention von Krankheiten → Prüfung von Kontrazeptiva bei Minderjährigen weiterhin untersagt

## **Abs. 7: Zuständige Kontaktstelle**

- Von wem zu stellen ? (Auch beim Sponsor möglich ?)
- Allg. Ratschläge oder konkrete Kenntnis der Studie nötig?
- Was bedeutet Verweis auf Landesrecht ?

# Nicht-Einwilligungsfähige + Minderjährige

---

- § 41: Gruppennutzen als Vorgabe übernommen (nicht unbedingt: Nutzen für den Einzelnen)
- §40(6): Kinetikstudien bei Kindern weiterhin möglich, wenn die Kinder krank sind.
- §41Nr. 2: Geschäftsunfähige Erwachsene: AM muss Therapie dienen → nicht möglich z.B.
  - Probandenstudien
  - placebokontrollierte Studie bei komatösen Patienten
  - zusätzliche Blutabnahme bei Alzheimer-Patienten

# § 42 Rechtsverordnung

---

Regelt insbesondere:

- Verantwortung des Sponsors & des Prüfers
- Ethikkommission & behördliche Genehmigung
  - Zusammensetzung
  - Einzureichende Unterlagen
  - Unterbrechung / Verlängerung der Bearbeitungsfrist
- Führen und Aufbewahren von Nachweisen
- Datenübermittlung an europäische Datenbank
- Erhebung und Nutzung personenbezogener Daten
- Kennzeichnung von CT Material in RVO gem. §12

# § 49 Autom. Verschreibungspflicht

---

- Erfahrungsberichte durch PSURs überflüssig.
- Angleichung an europäische Situation

# § 52 a (neu) Großhandel

---

## Erlaubnispflicht für den Großhandel

- Erkennen von AM-Fälschungen durch Genehmigung einer Betriebsstätte?
- Definition „AM-Fälschung“ ?
- Leitlinien der Guten Vertriebspraxis → Chargenbez. Herkunfts/Verkaufsnachweis erst ab 1.1.2007!

## § 54 Abs 1: BetriebsVO u.a. für Hilfsstoffhersteller:

- (Kurzfristig) realistisch ?
- EU-Rechtsgrundlage ?
- Internationaler Standard ?

# § 63 b (neu) Nebenwirkungsmeldungen

---

## Zugelassene Arzneimittel

- Alle schwerwiegenden Verdachtsfälle aus DE innerhalb von 15 Tagen (unverändert)
  - Schwerwiegende unerwartete Verdachtsfälle aus NICHT-EU-Staaten innerhalb von 15 Tagen (enstpr. Dir. 2001/83).
  - Bundesbehörde meldet alle schwerwiegenden Verdachtsfälle an die EMEA innerhalb von 15 Tagen
  - Biologische AM: Kontamination aus Non-EU-Land
- D.h.
- KEINE Meldung von schwerwiegenden erwarteten Verdachtsfällen aus Drittstaaten
  - GAR KEINE Meldungen aus anderen EU-Staaten

# Inkrafttreten

---

Verzicht auf Meldungen aus dem EU-Ausland funktioniert nur, wenn entsprechender elektronischer Datentransfer in der gesamten EU sichergestellt ist. →

Inkrafttreten der neuen Regelungen in §63b erst, wenn IT-gestütztes Pharmacovigilanzsystem in Kraft: BMGS gibt diesen Zeitpunkt im Bundesgesetzblatt bekannt.

Datum ???



# § 63 b NW-meldungen (Forts.)

---

## 3 Kategorien

1. National zugelassene Produkte: gem. § 63 b
2. Bei MR-Produkten:  
Zusätzlich: Alle schwerwiegenden Verdachtsfälle auch an RMS melden.
3. Bei zentral zugelassenen AM gelten die Bestimmungen gem. Dir. 2309/93.
  - PSURs für alle AM gem. EU Regularien mit Nutzen/Risiko-Bewertung

# § 63 b NW-meldungen (Forts.)

---

Meldeverpflichtung VOR Zulassung:

- Liegt beim Antragsteller
- Meldeverpflichtung aus klinischer Prüfung VOR Antragstellung: lt. RVO gem. § 42 (abweichend!)
- Regelung gem. GCP Directive Art. 17
  - Alle tödlichen oder lebensbedrohlichen unerwarteten Fälle innerhalb von 7 Tagen an Behörden und Ethik-Kommission.
  - Alle anderen schwerwiegenden unerwarteten Fälle innerhalb von 15 Tagen.
  - Alle schwerwiegenden Fälle per Line-Listing ein Mal jährlich.

# Struktur der Meldefristen

---

Klin. Prüf.  
RVO §42

MAA  
§ 63b (4)

Zul.  
§63b (1-3)



Ind. A:

Studie 1: YYYYYYYYYYYYYY → XXXXXXXXXXXXX|XXXXXXXX

Studie 2: YYYYYYYYYYYYYY | YYYY oder XXXX ???

Ind. B: YYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYYY





# § 67 Anzeigepflichten

---

- Anzeige jedes Hospitals, Prüfers, Hauptprüfers, LKP bei Bundesbehörde und Überwachungsbehörde.
  - Nicht nur Beginn, sondern auch Beendigung und Ergebnis
- Meldung von AWBs mit Ort, Zeit, Ziel der AWB und allen beteiligten Ärzten.
  - Zeitpunkt der Meldung ?
  - Amtl. Begründung: Informationsgehalt bisheriger Meldungen gering
  - Verbesserung der Qualität und Transparenz von AWBs
  - ➔ Mit Namenslisten ?

# § 72a Zertifikate

---

- GMP-Zertifikat nicht nur für Einfuhr von Fertigarzneimitteln aus Drittland, sondern auch für
  - Bulkware, auch zur Weiterverarbeitung/Ausfuhr
  - Klinische Prüfmuster

➔ MRAs mit Australien, NZ, Kanada, Japan und USA müssten Anerkennung finden.

## **BetrVO Pharm. Unternehmer §13 (3)**

➔ GMP-Zertifikate gem. Richtlinie 91/356 müssten lt. GCP-Directive anerkannt werden!

# Zusammenfassung

---

**Notwendig:** Nachbesserung der Rahmenbedingungen zur Umsetzung der EU-rechtlichen Vorgaben zu

- klinischer Prüfung und
- Nebenwirkungsmeldungen

Weiterhin bestehen Unklarheiten zu wesentlichen Vorschriften, weil Details der RVO gem. §42 noch unbekannt sind.

**Erfolgreiche Implementierung hängt wesentlich von RVO ab!**

# Die nächsten Schritte

---

- Kommentierungsfrist bis 23. Mai 2003
- Offizielle Anhörung in der letzten Maiwoche
- Rechtsverordnung nach § 42: Entwurf Ende Mai  
Rechtsverordnung nach § 12: Entwurf wann ?
- Lesung vor der Sommerpause ?
- Inkrafttreten vor Mai 2004 ?
- Inkrafttreten § 63 b ???