

**Die Auswirkungen der 12. AMG-Novelle auf die Klinische
Prüfung aus Sicht der pharmazeutischen Industrie und der
akademischen Institutionen in Deutschland**

Wissenschaftliche Prüfungsarbeit

zur Erlangung des Titels

„Master of Drug Regulatory Affairs“

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von: Dr. Andrea Hella Klüting

aus: Bochum

Bonn 2005

für Kirstin

**Ich danke meiner Familie für Ihre Unterstützung meiner Pläne,
meinem Betreuer, Herrn Dr. Zierenberg, für anregende Diskussionen,
Herrn Dr. Raba und Herrn PD Dr. Sudhop für Ihre Hilfe und Iris für Ihre
Freundschaft.**

Betreuer und 1. Referent:

Dr. O. Zierenberg

Zweite Referentin:

Prof. Dr. B. Sickmüller

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

a. F.	alte Fassung
Abb:	Abbildung
ABL	Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften
Abs.	Absatz
AMG	Arzneimittelgesetz
BGBL	Bundesgesetzblatt
BOB	Bundesoberbehörde
CIOMS	Council for International Organisations of Medical Sciences
CLL	Chronisch Lymphatische Leukämie
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
CRO	Clinical Research Organisation
CTD	Common Technical Document (ICH-Zulassungsdossier)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EG	Europäische Gemeinschaft
EK	Ethik-Kommission
EU	Europäische Union
EudraCT	European Clinical Trials Database
GCP	Good Clinical Practice
GLP	Good Laboratory Practice
GMO	Genetically Modified Organisms
GMP	Good Manufacturing Practice
ICH	International Conference on Harmonization
IMPD	Investigational Medicinal Product Dossier
IST	Investigator Sponsored Trial
ITT	Investigator Initiated Trial
KKS	Koordinierungszentrum für Klinische Studien
LKP	Leiter der Klinischen Prüfung
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
n. F.	neue Fassung
RL	Richtlinie (Directive)
SAE	serious adverse event
SUSAR	suspected unexpected serious adverse reaction
Tab.	Tabelle
TOS	Therapieoptimierungsstudie
VFA	Verband der Forschenden Arzneimittelhersteller

Verzeichnis der Abbildungen

- Abb.: 1 BOB-Genehmigungsverfahren
- Abb.: 2 EK-Genehmigungsverfahren
- Abb.: 3 Verfahrensführung bei paralleler Einreichung bei BOB und EK
- Abb.: 4 Meldeverpflichtungen im Bereich Pharmakovigilanz
- Abb.: 5 Durchschnittliche Anzahl an Studien in akademischen Institutionen 2003-2005
- Abb.: 6 Durchschnittliche Anzahl an Studien der pharmazeutischen Industrie 2003-2005
- Abb.: 7 Verantwortliche Antragstellung bei der BOB durch die pharmazeutische Industrie
- Abb.: 8 Verantwortliche Antragstellung bei der BOB und der EK durch die akademischen Institutionen
- Abb.: 9 Akademische Institutionen – Ausmaß der Beeinflussung in der Durchführung Klinischer Prüfungen
- Abb.: 10 Pharmazeutische Industrie – Ausmaß der Beeinflussung in der Durchführung Klinischer Prüfungen
- Abb.: 11 Akademische Institutionen – Formmängel und Mängelrügen bezogen auf die Anzahl der Anträge
- Abb.: 12 Pharmazeutische Industrie – Formmängel und Mängelrügen bezogen auf die Anzahl der Anträge
- Abb.: 13 Akademische Institutionen - Formmängel
- Abb.: 14 Pharmazeutische Industrie - Formmängel

Verzeichnis der Tabellen

- Tab.: 1 Rücklauf nach Adressaten
- Tab.: 2 Rücksendung ohne Beantwortung
- Tab.: 3 Ziel der Klinischen Forschung in akademischen Institutionen und der pharmazeutischen Industrie
- Tab.: 4 Durchschnittliche Anzahl an Patienten pro Prüfstelle in 2003
- Tab.: 5 Durchschnittliche Anzahl beteiligter Prüfstellen in 2003
- Tab.: 6 Bedingungen für die Klinische Prüfung im EU-Vergleich
- Tab.: 7 Einstellung von Personal in akademischen Institutionen und der pharmazeutischen Industrie aufgrund der Novelle
- Tab.: 8 Akademische Institutionen - Anträge, Mängel und Genehmigungszeiten
- Tab.: 9 Pharmazeutische Industrie - Anträge, Mängel und Genehmigungszeiten

Die Auswirkungen der 12. AMG-Novelle auf die Klinische Prüfung aus Sicht der pharmazeutischen Industrie und der akademischen Institutionen in Deutschland

1. Einleitung.....	8
2. Einbindung der klinischen Prüfung in internationale und nationale Regelungswerke.....	9
3. Wesentliche Änderungen durch die 12. AMG-Novelle und die GCP-V	11
3.1. Definitionen und Abgrenzungen	11
3.1.1. Sponsor	11
3.1.2. Prüfer.....	12
3.1.3. Nicht-Interventionelle Prüfung	13
3.1.3. Prüfpräparat.....	13
4. Genehmigungsverfahren	13
4.1. Genehmigungsverfahren bei der Bundesoberbehörde.....	13
4.2. Genehmigungsverfahren bei der votierenden Ethik-Kommission.....	16
4.3. Anforderungen an die Anträge bei der Bundesoberbehörde und die Ethik-Kommissionen und Prüfaufträge	17
5. Sicherheitsbewertung von Prüfartzneimitteln	20
5.1. Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD).....	20
5.2. Einfuhr und Inspektionen.....	20
6. Pharmakovigilanz - Begriffsbestimmungen der Richtlinie 2001/20/EC, der 12. AMG- Novelle und § 3 GCP-V und sich daraus ergebende Meldeverpflichtungen.....	21
7. Weitere Meldeverpflichtungen.....	25
8. Problemfelder bei der Umsetzung der 12. AMG-Novelle und der GCP-V in Deutschland.....	26
9. Nationale Besonderheiten in der Umsetzung der Richtlinie 2001/20/EG...	28

10. Analyse zur Situation der „Klinischen Prüfung“ in Deutschland.....	31
10.1. Methodik.....	32
10.1.1. Konzeption des Fragebogens	32
10.1.2. Kreis der Befragten.....	33
10.1.3. Versand, Bearbeitungsfrist, Auswertung.....	33
10.2. Ergebnis	34
10.2.1. Rücklauf.....	34
10.2.2. Ziel der Klinischen Prüfungen, Initiierung und Finanzierung.....	34
10.2.3. Umfang der Klinischen Prüfungen in akademischen Institutionen und der pharmazeutischen Industrie.....	35
10.2.4. Bedingungen in Deutschland im EU-weiten Vergleich.....	37
10.2.5. Auswirkungen der 12. AMG-Novelle im administrativen Bereich und Folgekosten	38
10.2.6. Verantwortliche Antragstellung	38
10.2.7. Subjektive Beeinflussung der Arbeit und Erfahrungen mit den neuen Verfahren.....	40
10.2.8. Verlauf von Genehmigungsverfahren nach Studientypen-objektive Erfahrungen mit den neuen Verfahren.....	41
10.2.9. Durchführung behördlicher Inspektionen	45
10.2.10. Zusammenarbeit mit der Industrie/Headquarters	45
10.2.11. Schwierigkeiten/Bemerkungen.....	45
10. Diskussion	46
11.1. Methodik.....	46
11.2. Auswirkungen auf die pharmazeutische Industrie	46
11.3. Auswirkungen auf die akademischen Institutionen	47
11.3. Lösungsansätze	48
12. Schlussfolgerung und Ausblick.....	51
Zusammenfassung	53
Summary	53
Literaturverzeichnis	55
Anhang	57

Die Auswirkungen der 12. AMG-Novelle auf die Klinische Prüfung aus Sicht der pharmazeutischen Industrie und der akademischen Institutionen in Deutschland

1. Einleitung

Mit dem 12. Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 30.06.2004 (1) sind europäische Rechtsnormen für den Bereich der klinischen Prüfung in nationales Recht umgesetzt worden.

Insbesondere die Umsetzung der sogenannten „GCP-Richtlinie“ (2) hat zu weitreichenden Änderungen in den §§ 40-42 geführt. Definitionen zur klinischen Prüfung, die Abgrenzung von der nicht interventionellen Prüfung und die Verantwortungsabgrenzungen sind neu in das Arzneimittelgesetz aufgenommen worden.

Änderungen ergeben sich auch im Umgang mit und der Kennzeichnung von Prüfpräparaten, der Meldung von unerwünschten Ereignissen/Nebenwirkungen und ausgeweiteten Verpflichtungen zu Meldungen über Beginn und Ende einer klinischen Prüfung sowie deren Ausgang.

Eine Rechtsverordnung, deren Ermächtigungsgrundlage sich aus § 42 Abs. 3 AMG ergibt, regelt unter anderem die Verantwortungsbereiche des Sponsors, die Verfahren bei den Ethik-Kommissionen und die Verfahren bei den Behörden (4).

Vielfach wird die These vertreten, dass die Umsetzung der GCP-Richtlinie in nationales Recht die Bedingungen für den Forschungsstandort Deutschland verschlechtere, da die gesetzlichen Rahmenbedingungen für Deutschland so ausgestaltet worden seien, dass sich im Vergleich zu europäischen Nachbarländern ein deutlicher Nachteil ergebe (5).

Die vorliegende Untersuchung soll anhand einer Umfrage zeigen, wie sich die Auswirkungen etwa 9 Monate nach Einführung der 12.-AMG-Novelle für die pharmazeutische Industrie und die akademischen Institutionen darstellen. Insbesondere die Bereiche Beantragung einer Klinischen Prüfung, das Genehmigungsverfahren bei der zuständigen Bundesoberbehörde und der federführenden Ethik-Kommission mit ihren zeitlichen Verläufen, die Änderungen in der Durchführung und der Dokumentation der Prüfungen haben durch das Änderungsgesetz weitreichende Änderungen erfahren, die in den einzelnen Fachabteilungen umgesetzt werden müssen. Inwieweit die Prozessänderungen zu einer Veränderung des Personaleinsatzes, den Budgets für die Klinische Prüfung und die Art und Anzahl der durchgeführten Studien haben sollen die Ergebnisse der Umfrage zeigen. Anhand der gewonnenen Erkenntnisse sollen positive und negative Erfahrungen sowie mögliche Lösungsansätze dargestellt werden, insbesondere vor dem Hintergrund der weltweiten Durchführung Klinischer Prüfungen und der damit verbundenen Konkurrenzsituation einzelner Länder untereinander.

2. Einbindung der klinischen Prüfung in internationale und nationale Regelwerke

Die wesentliche Regel für die klinische Prüfung stellt die Veröffentlichung des Weltärztebundes von Helsinki aus dem Jahr 1975 dar (6). Die „Ethischen Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen“ lösten den Nürnberger Kodex von 1947, der aus der Urteilsbegründung des Nürnberger Ärzteprozesses hervorgegangen war, und die frühere Deklaration von 1964 ab. Die Deklaration von Helsinki ordnet Vorteil und Sicherheit der Versuchspersonen die höchste Priorität zu, indem eine Abwägung von Nutzen und Risiko gefordert wird. Weiterhin wird eine Einwilligung nach Aufklärung verlangt. Voraussetzung ist ferner ein Versuchsprotokoll, das einer Ethikkommission zur Beratung vorgelegt werden muss. Ergebnisse, die auf unethische Weise erzielt worden sind, dürfen nicht veröffentlicht werden. Die Deklaration wurde zuletzt im Jahr 2000 in Form der Revision von Edinburgh revidiert und durch eine „Note for Clarification“ im Oktober 2000 bzgl. des Gebrauchs von Placebos präzisiert.

Die „Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use“ (ICH) ist ein Projekt, bei dem Experten der Zulassungsbehörden und der pharmazeutischen Unternehmen aus der Europäischen Union, Japan und den Vereinigten Staaten wissenschaftliche und technische Aspekte der Arzneimittelzulassung diskutieren und versuchen, über ICH-Guidelines eine größere Harmonisierung bei den Anforderungen für eine Arzneimittelzulassung insbesondere der Bereiche Qualität (Q-Guidelines), Sicherheit (vorklinische Prüfung, S-Guidelines) und Wirksamkeit (klinische Prüfung, E-Guidelines) in den drei Regionen zu erreichen. Im Mai 1996 wurde die konsolidierte Leitlinie zur „Guten Klinischen Praxis“ (E 6: Good Clinical Practice, GCP) verabschiedet. Diese beschreibt die Aufgaben, Verantwortungsbereiche und Verfahren hinsichtlich der Planung, Genehmigung, Durchführung und Überwachung von klinischen Prüfungen am Menschen, aber auch ihre Dokumentation und die Berichterstattung. Die ICH-Guideline wurde im Juli 1996 für den Bereich der Europäischen Union angenommen (CPMP/ICH/135/95/Step5, Explanatory Note and Comments to the above, issued as CPMP/768/97), Japan und die USA folgten 1997 (7).

Im September 1997 legte die EU-Kommission einen Entwurf einer „Richtlinie des Europäischen Parlamentes und des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von Klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln (EG-GCP-Richtlinie 97/0197) dem Europäischen Parlament und dem Europäischen Rat zur Verabschiedung vor. Am 01. Mai 2001 wurde die EG-GCP-Richtlinie 2001/20/EG im Amtsblatt der EG veröffentlicht (2). Mit der Publikation begann eine Umsetzungsfrist von 36 Monaten, binnen derer die Inhalte der Richtlinie in die nationale Gesetzgebung zu implementieren waren. 24 Monate nach der Publikation (bis zum 01. Mai 2003) hätten die entsprechenden nationalen Änderungsgesetze vorliegen müssen, die dann innerhalb der nächsten 12 Monate (bis 01. Mai 2004) angewandt hätten werden müssen.

In Deutschland sollte die Implementierung in nationales Recht mittels einer Novelle zum Arzneimittelgesetz erfolgen. Diese sollte gleichzeitig die EG-Pharmakovigilanz-Richtlinie (Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlamentes und des Rates (Gemeinschaftskodex)) umsetzen. Da es hierbei Probleme gab, verzögerte sich die 12. AMG-Novelle bis zum endgültigen Inkrafttreten am 05.08.2004 (BGBl. I, Nr. 41 S. 2031).

Im deutschen Arzneimittelgesetz ist nun in § 40 verankert, dass bei der Durchführung einer Klinischen Prüfung eines Arzneimittels am Menschen die Anforderungen der guten klinischen Praxis nach der Richtlinie 2001/20/EG eingehalten werden müssen. In § 42 Satz 3 findet sich die Ermächtigung für den Erlass einer Rechtsverordnung, die „die ordnungsgemäße Durchführung klinischer Prüfungen und die Erzielung dem wissenschaftlichen Erkenntnisstand entsprechender Unterlagen“ gewährleisten soll. Diese „Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von Klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen“ (GCP-Verordnung, GCP-V) wurde am 12. August 2004 veröffentlicht (BGBL. I, Nr. 42) und trat zwei Tage nach ihrer Verkündung in Kraft (4).

Für Klinische Prüfungen, für die vor dem 6. August 2004 die nach § 40 Abs. 1 Satz 2 AMG a. F. erforderlichen Unterlagen der für den Leiter der klinischen Prüfung zuständigen Ethik- Kommission vorgelegt worden sind, finden die Vorschriften dieser Verordnung keine Anwendung (Übergangsregelung nach § 138 Abs. 3 AMG n. F.).

Schließlich liegt der Entwurf einer dritten Bekanntmachung zur Klinischen Prüfung von Arzneimitteln am Menschen vor, die die formalen und detaillierten inhaltlichen Anforderungen an die Unterlagen erläutert ((3) www.bfarm.de). Neben Formblättern für die Genehmigung, Änderung oder Beendigung einer klinischen Prüfung bei der Bundesoberbehörde und der Ethikkommission, werden die Anforderungen an das Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD) genannt, das in dieser Form im deutschen Recht bisher nicht bekannt war.

Weitere Begriffsbestimmungen betreffen:

- Anforderungen an Prüfpräparate bezüglich Herstellung, Einfuhr und Kennzeichnung
- Vorgaben für das Verfahren der Ethikkommission zur Stellungnahme (z.B. Verkürzung der Frist für das Votum der Ethikkommission bei monozentrischen Studien oder Phase I - Studien auf 30 Tage, Einbindung der lokalen Ethik-Kommissionen für die Stellungnahme der federführenden Ethikkommission)
- Zusätzliche Maßnahmen zum Schutz der Prüfungsteilnehmer
- Pflichtenregelungen im Bereich der Pharmakovigilanz und Überwachung (Meldeverfahren, Inspektionen und Datenübermittlung an die europäische Datenbank zu klinischen Prüfungen)

3. Wesentliche Änderungen durch die 12. AMG-Novelle und die GCP-V

3.1. Definitionen und Abgrenzungen

Die 12. Novellierung zum Arzneimittelgesetz führt eine Vielzahl neuer Definitionen und Verantwortlichkeiten für den Bereich der klinischen Prüfung neu ein. Erstmals wird der Begriff der Klinischen Prüfung in § 4 Abs. 23 definiert als „jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist, klinische oder pharmakologische Wirkungen von Arzneimittel zu erforschen...mit dem Ziel, sich von Unbedenklichkeit und Wirksamkeit zu überzeugen.“ Damit fällt jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit erhebt unter den Begriff der Klinischen Prüfung, z. B. Therapieoptimierungsstudien oder Untersuchung, die der Erarbeitung von Therapierichtlinien dienen.

3.1.1. Sponsor

Neu definiert wird auch der Begriff des Sponsors, der in § 4 Abs. 24 AMG genannt wird:

„**Sponsor:** Der Sponsor ist eine natürliche oder juristische Person, die die Verantwortung für die Veranlassung, Organisation **und** Finanzierung einer klinischen Prüfung bei Menschen übernimmt.“

Damit trägt der Sponsor eine klinische Prüfung die Zivil-, Produkt- und Durchführungsverantwortung und ist nicht, wie der Sprachgebrauch nahe legt, nur für die Finanzierung der klinischen Prüfung verantwortlich (21). Ein Sponsor übernimmt die Gesamtverantwortung für die klinische Prüfung und ist für ihren Beginn unabdingbar. Er muss seinen Sitz in der EU bzw. EWR haben und verantwortet im Besonderen nach § 40 AMG:

- die Nutzen/Risikobewertung der klinischen Prüfung unter Analyse der Risiken und Nachteile der betroffenen Personen und der voraussichtlichen Bedeutung des Arzneimittels für die Heilkunde
- die Einhaltung GCP-V
- den Beginn der Prüfung erst nach zustimmender Bewertung durch die Ethikkommission und der Genehmigung durch die Bundesoberbehörden (BOB)
- die Aufklärung und Einwilligung der Teilnehmer
- die Einhaltung der besonderen Regelungen für Minderjährige
- die Durchführung in einer geeigneten Einrichtung mit angemessen qualifizierten Prüfern
- die Verwendung von Arzneimitteln, die nach dem jeweiligem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechend pharmakologisch-toxikologisch geprüft worden sind
- den Abschluss einer Probandenversicherung
- Einhaltung der für die Überwachung der Einhaltung der regulatorischen Bestimmungen einschließlich der Bestimmungen zur Pharmakovigilanz

und anderer Bestimmungen, die im Wesentlichen den in Kapitel 5 der ICH-GCP-Guideline genannten Anforderungen entsprechen.

Die Definition des Sponsors weicht insofern vom Wortlaut der Richtlinie 2001/20/EG (GCP-Richtlinie) ab, als dort der Sponsor als „Person, Unternehmen, Institution oder

Organisation, die bzw. das die Verantwortung für die Einleitung, das Management **und/oder** die Finanzierung einer klinischen Prüfung übernimmt“, definiert wird.

Die Übernahme der Finanzierung einer klinischen Prüfung ist daher nicht gleichzusetzen mit der Übernahme der Verantwortung. Der Sponsor übernimmt die Verantwortung für die Finanzierung der Studie und nicht notwendigerweise die Finanzierung selbst (9). Dies ist insbesondere wichtig für die Durchführung der sogenannten „Investigator Sponsored Trails“ (IST) oder „Investigator Initiated Trials (ITT). Dies sind Studien, die von einem Prüfarzt initiiert werden. Unabhängig von der Finanzierung eines solchen Prüfungsvorhabens liegt die Sponsorenschaft hierfür bei einem Prüfarzt beziehungsweise der Institution, der der Prüfarzt angehört (9). Die EU-Kommission unterscheidet zwischen kommerziellen Sponsoren, die eine klinische Prüfung zum Ziel der Arzneimittelzulassung durchführen, und nicht-kommerziellen Sponsoren.

3.1.2. Prüfer

Ebenfalls neu in der Liste der Definitionen des Arzneimittelgesetzes ist der Begriff des **Prüfers** (§ 4, Abs. 25 AMG). Danach ist ein Prüfer ein „in der Regel ein für die Durchführung der klinischen Prüfung bei Menschen in einer Prüfstelle verantwortlicher Arzt oder in begründeten Ausnahmefällen eine andere Person, deren Beruf auf Grund seiner wissenschaftlichen Anforderungen und der seine Ausübung voraussetzenden Erfahrungen in der Patientenbetreuung für die Durchführung von Forschungen am Menschen qualifiziert“.

Die Formulierung nach § 40 Abs. 1, Satz 4 AMG a. F. lautete: „Die klinische Prüfung eines Arzneimittels darf bei Menschen nur durchgeführt werden, wenn und solange sie von einem Arzt geleitet wird, der mindestens eine zweijährige Erfahrung in der klinischen Prüfung von Arzneimitteln nachweisen kann.“

Insofern fand eine Öffnung für andere Berufe als die des Arztes für den Prüfer statt. Dies geschah in Anlehnung an RL 2001/20 EG, in der es heißt, dass der Prüfer einen Beruf ausüben muss, der für Forschungsarbeiten wegen des wissenschaftlichen Hintergrundes und der erforderlichen Erfahrungen in der Patientenbetreuung in den Mitgliedsstaaten anerkannt ist.

Allerdings legt § 40 Abs. 2 AMG n. F. fest, dass eine Aufklärung über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Prüfung nur durch einen Arzt resp. Zahnarzt vorgenommen werden kann und ein Arzt oder Zahnarzt für die medizinische Versorgung verantwortlich ist (§ 40 Abs. 1 Nr. 9).

Explizit genannt wird auch, dass bei einer Prüfung, an der mehrere Prüfer beteiligt sind, ein Hauptprüfer benannt werden muss, bei einer Studie, die in mehreren Prüfstellen durchgeführt wird, muss ein Leiter der Klinischen Prüfung (LKP) vom Sponsor benannt werden, der Arzt sein muss und über eine zweijährige Erfahrung in der Durchführung Klinischer Prüfungen nachweisen muss (§§ 4 Abs. 25 und 40 Abs. 5 AMG n. F.). Die für diesen zuständigen und nach Landesrecht gebildete Ethik-Kommission ist im weiteren Verfahren federführend.

Dies ist eine gesetzliche Verankerung der bereits bekannten Ausführungsbestimmungen,

http://www.bfarm.de/de/Arzneimittel/klin_pr/klin_pr_faq/index.php).

3.1.3. Nicht-Interventionelle Prüfung

Ebenfalls neu ist die Definition des Begriffs der Klinischen Prüfung in § 4 Abs. 23 Satz 1 AMG, in dem diese klar von der **nichtinterventionellen Prüfung** abgegrenzt wird. „Eine nichtinterventionelle Prüfung ist eine Untersuchung, in deren Rahmen Erkenntnisse aus der Behandlung von Personen mit Arzneimitteln gemäß den in der Zulassung festgelegten Angaben für seine Anwendung anhand epidemiologischer Methoden analysiert werden; dabei folgt die Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung nicht einem vorab festgelegten Prüfplan, sondern ausschließlich der ärztlichen Praxis.“ Damit ist die Definition der nichtinterventionellen Prüfung die Definition einer Anwendungsbeobachtung, die damit nicht unter dem Begriff der klinischen Prüfung subsummiert werden kann.

3.1.3. Prüfpräparat

Artikel 2d der Richtlinie 2001/20/EG ist so gefasst, dass auch ein Placebo unter die Definition des Prüfpräparates fällt. Dies setzt die GCP-V in § 3 Abs. 3 entsprechend um, so dass die Anforderungen bezüglich Qualität und Unbedenklichkeit sowie die Einfuhr gleichermaßen für das Prüf- und Referenzarzneimittel resp. Placebo gelten.

4. Genehmigungsverfahren

4.1. Genehmigungsverfahren bei der Bundesoberbehörde

Von großer Bedeutung für die Arbeit im Bereich der klinischen Prüfung sowohl bei den akademischen Einrichtungen als auch in der pharmazeutischen Industrie ist das durch die Novelle eingeführte **Genehmigungsverfahren bei der Bundesoberbehörde** für die Durchführung einer klinischen Prüfung. Das Genehmigungsverfahren löst das bisherige Notifizierungsverfahren nach § 40 Abs. 1 Nr. 6 AMG a. F. ab, nach dem mit einer klinischen Prüfung nur begonnen werden durfte, „nach dem die Unterlagen über die pharmakologisch-toxikologische Prüfung, der dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechende Prüfplan mit Angabe von Prüfern und Prüforten und das Votum der für den Leiter der Klinischen Prüfung zuständigen Ethik-Kommission bei der zuständigen Bundesoberbehörde vorgelegt worden sind.“ Das Notifizierungsverfahren sah lediglich die Vergabe einer Vorlagennummer ohne Wartezeiten vor, sofern die Unterlagen vollständig vorgelegt wurden.

Nach § 40 Abs. 1 Nr. 8 Satz 3 a. F. war es auch möglich mit einer klinischen Prüfung zu beginnen, zu der ein negatives Votum der Ethik-Kommission vorlag, sofern die Bundesoberbehörde nicht binnen 60 Tagen nach Eingang der Unterlagen widersprochen hatte.

In § 40 Abs. 1 Satz 2 AMG n. F. wird eine Genehmigung der klinischen Prüfung durch die Bundesoberbehörde vorgeschrieben; die Unterlassung einer zuvorigen Genehmigungseinholung bei der BOB stellt eine Straftat nach § 96 Nr. 11 AMG dar. Die nähere Ausgestaltung des Genehmigungsverfahrens erfolgen in § 42 Abs. 2 AMG sowie in der GCP-V. Danach gilt ein Antrag als erteilt (implizierte Genehmigung), wenn die Bundesoberbehörde nicht spätestens 30 Tage nach Eingang des ordnungsgemäßen Antrages ihre mit Gründen versehenen Einwände übermittelt. Antwortet der Sponsor nicht binnen 90 Tagen auf die Einwände, gilt der Antrag als abgelehnt. Das Verfahren der implizierten Genehmigung gilt nicht für die klinische Prüfung von Arzneimitteln,

- „1. die unter Teil A des Anhangs der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 fallen, (Wirkstoffe oder Produktionshilfsstoffe menschlichen oder tierischen Ursprungs)

2. die somatische Zelltherapeutika, xenogene Zelltherapeutika oder Gentransfer-Arzneimittel sind
3. die genetisch veränderte Organismen enthalten oder
4. deren Wirkstoff ein biologisches Produkt menschlichen oder tierischen Ursprungs ist oder biologische Bestandteile menschlichen oder tierischen Ursprungs enthält oder zu seiner Herstellung derartige Bestandteile erfordert“

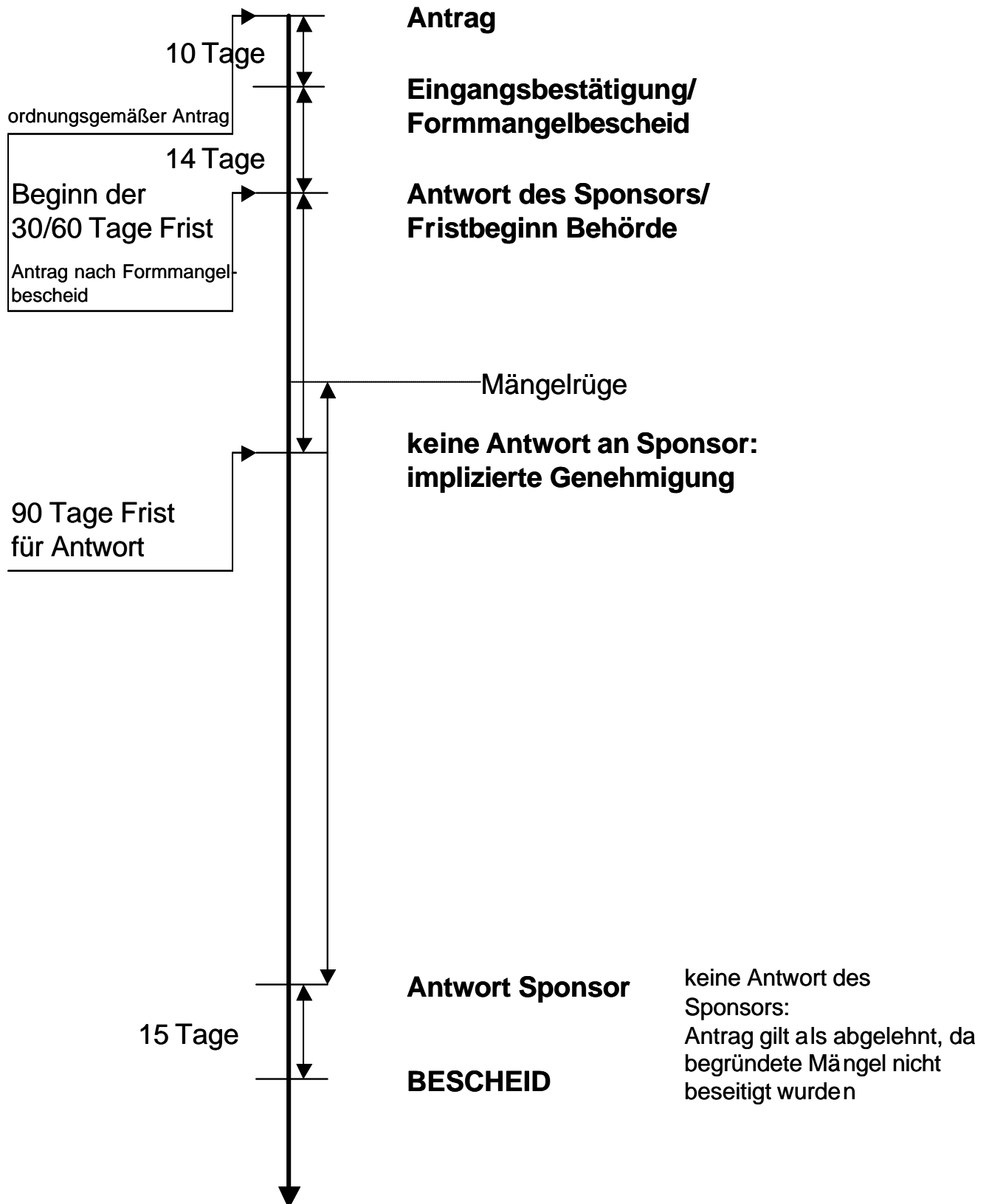
Für Arzneimittel, die unter Teil A des Anhangs der Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 fallen muss die explizite Genehmigung innerhalb von 30 Tagen erteilt werden.

Für Arzneimittel der Gruppen 2 bis 4 hat die Bundesoberbehörde einen Zeitrahmen von 60 Tagen, binnen dessen die Entscheidung über den Beginn einer klinischen Prüfung getroffen sein muss. Eine Ausnahme bildet die Prüfung xenogener Zelltherapeutika, für die es keine zeitliche Begrenzung für den Genehmigungszeitraum gibt.

Die GCP-V führt zum Genehmigungsverfahren näher aus, dass die zuständige Bundesoberbehörde dem Sponsor innerhalb von zehn Tagen den Eingang des ordnungsgemäßen Antrags unter Angabe des Eingangsdatums bestätigt (Fristbeginn ist das Eingangsdatum) oder ihn auffordert, die von ihr benannten Formmängel innerhalb einer Frist von 14 Tagen zu beheben, wenn Unterlagen zum Antrag ohne Begründung hierfür fehlen oder der Antrag aus sonstigen Gründen nicht ordnungsgemäß ist. Die weitere Prüfung des Antrages erfolgt dann gemäß der im Gesetz vorgegebenen Fristen, wobei der Sponsor nur einmalig die Gelegenheit zur Nachbesserung hat (90 Tage Frist). Nach Eingang der Änderungen bei der Bundesoberbehörde hat diese wiederum 15 Tage für die Genehmigung oder die endgültige Ablehnung des Antrages, die begründet werden muss. Dabei ist zu beachten, dass die Genehmigung der BOB nach der Ausräumung der begründeten Einwände durch den Sponsor explizit ist. Die zuständige Ethikkommission erhält eine Kopie.

Damit ergibt sich folgende Zeitschiene für den Regelfall der implizierten Genehmigung:

Abb. 1: BOB-Genehmigungsverfahren (modifiziert nach einem Vortrag von Sträter, B. (10))



Bei der expliziten Genehmigung muss spätestens 60 Tage nach Fristbeginn ein Bescheid ergehen, es sei denn, es ist innerhalb des Zeitrahmens von 60 Tagen ein Mängelbescheid erstellt worden. Dieser muss vom Sponsor, wie bei implizierten Genehmigungen auch, binnen 90 Tagen beantwortet werden. Der endgültige Bescheid ergeht dann nach 15 Tagen. Nach der GCP-V verlängert sich die Frist von 60 Tagen für klinische Prüfungen von Gentransferarzneimitteln, somatischen Zelltherapeutika oder Arzneimitteln aus einem gentechnisch veränderten Organismus oder einer Kombination von gentechnisch veränderten Organismen bestehen oder solche enthalten auf höchstens 90 Tage. Diese Frist kann auf längstens 180 Tage verlängert werden, wenn die Bundesoberbehörde Sachverständige bezieht oder Gutachten anfordert, um Ihre Entscheidung zu treffen.

Eine Fristverkürzung ist möglich bei Folgeanträgen, die ein Arzneimittel in der Phase I eines Entwicklungsprogramms betreffen für welches bereits ein genehmigter Antrag durch die Bundesoberbehörde vorliegt. Hier beträgt die Frist zur Genehmigung durch die Behörde lediglich 14 Tage. Eine Fristverkürzung ist allerdings nur für solche Arzneimittel möglich, die impliziert genehmigt werden können und für die die bereits vorgelegten Informationen zu Pharmakologie/Toxikologie und die pharmazeutische Qualität im IMPD unverändert zu Grunde gelegt werden können (§ 9 Abs. 3 GCP-V).

Die Modalitäten für die Rücknahme, den Widerruf und das Ruhen der Genehmigung zum Beginn der Klinischen Prüfung sind in einem neu eingefügten § 42a AMG n. F. festgelegt worden. Danach ist die erteilte Genehmigung zurückzunehmen, wenn ein Versagungsgrund nach § 42 Abs. 2 AMG bei Erteilung vorgelegen hat. Darunter fällt auch, dass die Studie nicht geeignet ist, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Arzneimittels einschließlich einer unterschiedlichen Wirkungsweise bei Frauen und Männern zu erbringen. Die Genehmigung ist zu widerrufen, wenn ein Versagungsstatbestand nachträglich eingetreten ist. In einem solchen Fall kann auch das Ruhen der Genehmigung befristet angeordnet werden.

Nach § 42 a Abs. 2 AMG kann die erteilte Genehmigung widerrufen werden, „wenn die Gegebenheiten zur klinischen Prüfung nicht mit den Angaben im Genehmigungsantrag übereinstimmen oder wenn Tatsachen Anlass zu Zweifeln an der Unbedenklichkeit oder der wissenschaftlichen Grundlage der Klinischen Prüfung geben.“

Bevor ein Bescheid auf Rücknahme, Widerruf oder Ruhen ergeht, erhält der Sponsor eine Frist von einer Woche, in der er Stellung nehmen kann. Wird die Rücknahme, der Widerruf oder Ruhen ausgesprochen, bedeutet dies den sofortigen Stop der Studie. Widerspruch und Klage haben keine aufschiebende Wirkung, da es sich um gesetzlich verankerte Bestimmungen handelt.

4.2. Genehmigungsverfahren bei der votierenden Ethik-Kommission

Ebenfalls neu und in § 42 Abs. 1 AMG n. F. verankert ist das Verfahren zur Genehmigung bei der **Ethik-Kommission (EK)**.

Gemäß § 40 AMG a. F. war nur das Votum der für den Leiter der Klinischen Prüfung zuständigen Ethik-Kommission erforderlich, der Einbezug der Ethik-Kommissionen der Prüfärzte beruhte auf dem Berufsrecht für Ärzte.

Die GCP-V schreibt nun in § 8 Abs. 5 für multizentrisch durchgeführte Prüfungen vor, dass die federführende, für den Leiter der Klinischen Prüfung zuständige Ethik-Kommission, im Benehmen mit den beteiligten Ethik-Kommissionen den Antrag zu bewerten hat. Bei ihrer Prüfung sollen die Kommissionen die Qualifikationen des Prüfers und die Geeignetheit der Prüfstellen innerhalb von 30 Tagen nach Eingang eines ordnungsgemäßen Antrages beurteilen. Dazu erhält jede EK einen vollständigen Antrag und setzt sich mit der federführenden EK des LKP in

Verbindung. Jede EK kann ihre eigenen Sachverständigen zur Beratung hinzuziehen, muss aber die 30 Tage Frist wahren.

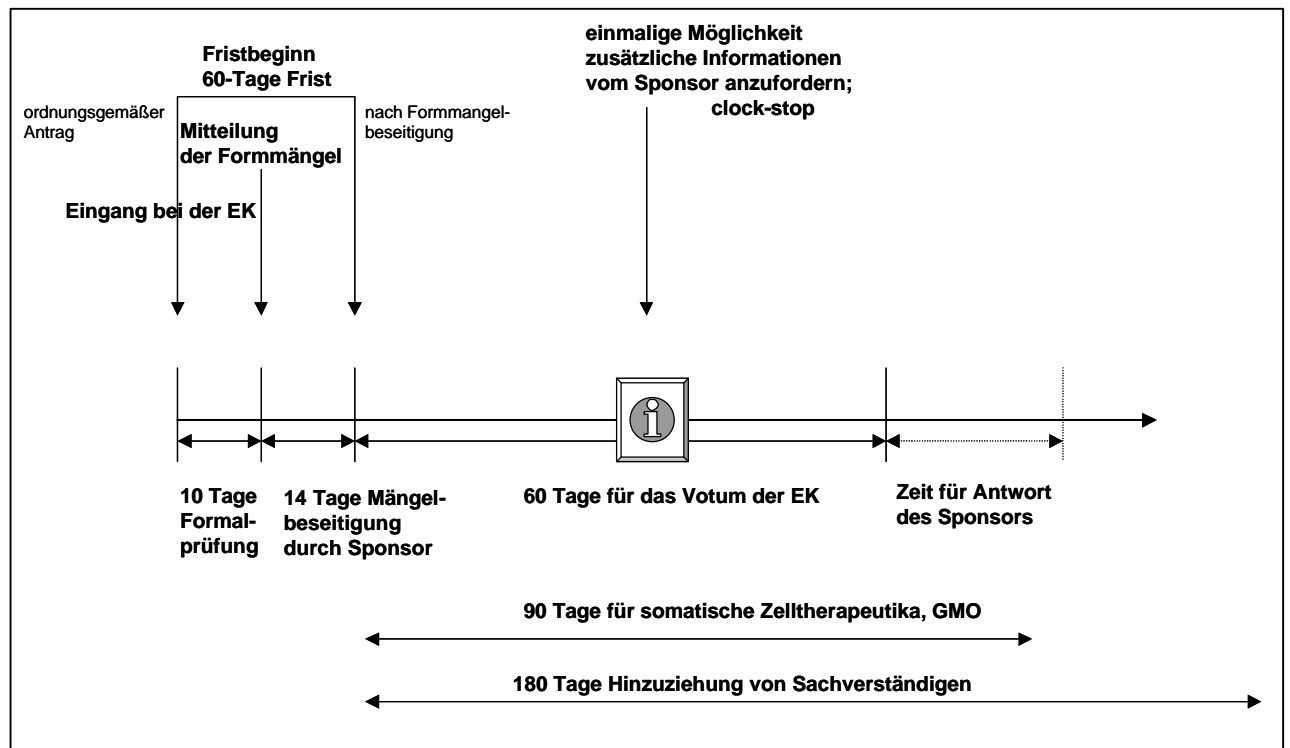


Abb. 2: Ethikkommission – Genehmigungsverfahren (8)

4.3. Anforderungen an die Anträge bei der Bundesoberbehörde und die Ethik-Kommissionen und Prüfaufträge

Die GCP-V nennt in § 7 die erforderlichen Unterlagen für die Antragstellung bei den Ethikkommissionen und für die Bundesoberbehörde (gekürzte Übersichtsdarstellung).

Gemeinsame Inhalte der Anträge an die Ethikkommission und an die Bundesoberbehörde sind:

- EudraCT-Nr. des Prüfplans
- Begleitschreiben mit Prüfplannummer
- Prüfplan
- Erläuterung der Ein- und Ausschlusskriterien (Alter, Geschlecht, Statistik)
- Prüfarztliste und Personal
- Produktinformation z B. SmPC
- Weiterbehandlung der Patienten nach Ende der Studie
- bisherige Ablehnungen von Ethikkommissionen oder Behörden in Europa
- Erklärung zum Datenschutz

Die **Ethikkommission** fordert **zusätzlich** folgende Angaben:

- Erläuterung der Bedeutung der Klinischen Prüfung
- Risiko-Nutzen Abwägung
- Rechtfertigung bei nicht geschäftsfähigen Personen
- Eignung des Zentrums und des Personals
- Verfahren der Aufklärung/Einwilligung
- Versicherung
- Probanden-/Patienten-/Prüfarztvergütung
- Einbeziehung vom Sponsor abhängiger Personen
- Angaben zur Finanzierung der Studie/Verträge/Vereinbarungen
- Kriterien für das Aussetzen/vorzeitiges Beenden der klinischen Prüfung
- Liste der beteiligten Ethikkommissionen

Die **Bundesoberbehörde** fordert **zusätzliche** Angaben zu:

- dem Prüfpräparat
- Herstellungserlaubnis
- Einfuhrerlaubnis
- Unterlagen über Qualität und Herstellung
- toxikologische und pharmakologische Unterlagen
- klinische Angaben
- Kennzeichnung
- frühere klinische Prüfungen
- federführende Ethikkommission
- zuständigen Behörden anderer EU- bzw. EWR-Staaten, in denen die Prüfungen ebenfalls durchgeführt wird

Ausdrücklich wird die Möglichkeit der parallelen Verfahrensführung geschaffen, dies bedeutet, dass die Genehmigungsanträge gleichzeitig bei der zuständigen Bundesoberbehörde und der bzw. den Ethik-Kommissionen eingereicht werden können.

Während bei einem ordnungsgemäßen Antrag nach 30 Tagen die implizierte Genehmigung durch die Bundesoberbehörde erteilt werden kann, sofern dies möglich ist, muss die federführende Ethik-Kommission ihr Votum bei multizentrischen Prüfungen erst nach 60 Tagen abgeben. Die Einreichung bei den Ethik-Kommissionen sollte daher so früh wie möglich erfolgen, insbesondere auch, weil möglicherweise Änderungen am Prüfplan notwendig werden.

Die parallele Verfahrensführung für die Genehmigungsanträge bei der Bundesoberbehörde und der Ethik-Kommission lässt sich wie folgt darstellen:

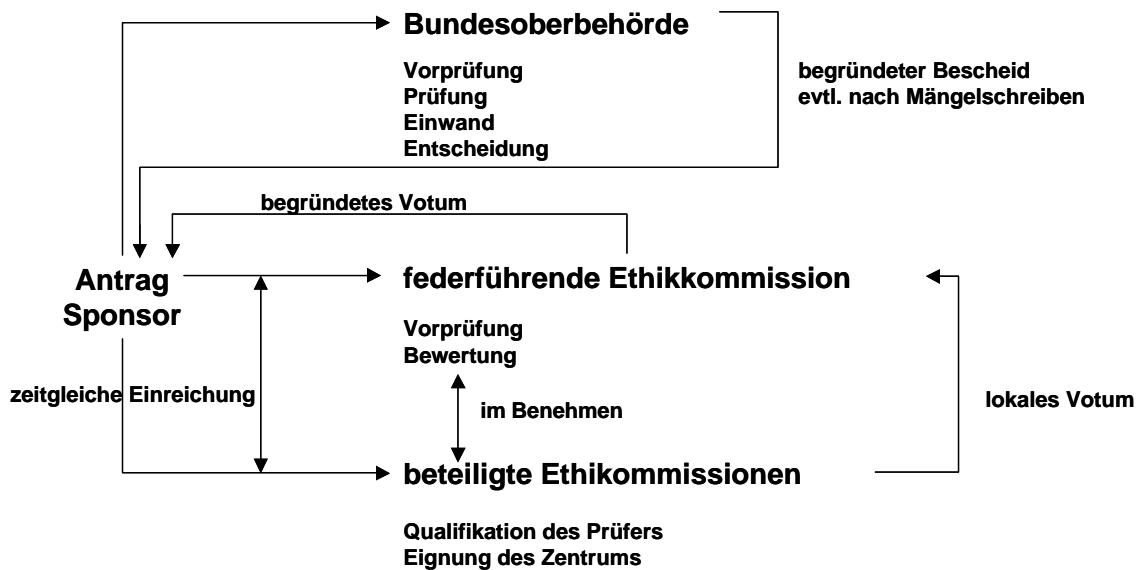


Abb. 3: Verfahrensführung der Genehmigungsanträge bei BOB und EK (mod. nach 11)

Die Prüfungsaufträge der Bundesoberbehörden und der Ethik-Kommissionen sind erstmals gesetzlich festgelegt worden.

Die Beratung durch die Ethikkommission bezieht sich in erster Linie auf den Schutz der durch die klinische Prüfung betroffenen Personen. Sie beurteilt die ethische Vertretbarkeit aus ärztlicher und Patientensicht, die Nutzen-Risiko-Bewertung für den Einzelnen wie für die gesamte klinische Prüfung, prüft die Rechtfertigungen für den Einbezug von Minderjährigen und Nicht-Einwilligungsfähigen, die Abweichung von bisher etablierten Untersuchungen und Therapien und die Belastung gesunder Kontrollpersonen. Auch ein Programm zur Überwachung sogenannter Karenzzeiten, d.h. die Teilnahme einer Person an mehreren klinischen Prüfungen, muss etabliert sein. Ein weiterer Schwerpunkt der Beurteilung eines Antrages durch die Ethik-Kommission stellt die Qualitätssicherung in der Durchführung klinischer Studien gemäß GCP dar, indem die Eignung sowohl der Prüfärzte als auch der Einrichtung an sich geprüft werden, aber auch die Finanzierung der Studie und die mögliche Befangenheit von Prüfärzten und Patienten.

Im Verlauf einer Klinischen Prüfung muss die federführende Ethikkommission Änderungen am Prüfplan binnen 20 Tagen prüfen und eine befürwortende oder ablehnende Stellungnahme an den Sponsor abgeben. Ferner muss sie bei aufgetretenen Todesfällen oder Verdachtsfällen von unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen (SUSAR's) beurteilen, ob die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung der Studie beeinträchtigt sind, ob die Studie fortgesetzt, geändert oder abgebrochen werden muss oder eine Entblindung für einzelne Studienteilnehmer erforderlich wird (§13 Abs. 3 GCP-V, ENTR/CT 3; ICH-GCP). Anhand der vorgelegten Zwischenberichte wird entschieden, ob eine erneute Begutachtung der Klinischen Prüfung aus ethischer und rechtlicher Sicht erforderlich wird (13).

Die Bundesoberbehörde prüft zusätzlich die Sicherstellung der pharmazeutischen Qualität nach GCP, die Kennzeichnung und Einfuhrerlaubnis und nimmt eine

zusammenfassende Nutzen-Risiko-Bewertung vor. Dazu ist ihr zusätzlich zu anderen Unterlagen ein Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD) vorzulegen.

5. Sicherheitsbewertung von Prüfartzeimitteln

5.1. Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD)

Das IMPD ist ebenfalls eine Neuerung durch die 12. AMG-Novelle. Das IMPD enthält Unterlagen über Qualität und Herstellung, über die pharmakologisch-toxikologische Prüfung, die vorgesehene Kennzeichnung, die Einfuhrerlaubnis, Unterlagen über Ergebnisse von bisher durchgeführten Klinischen Prüfungen sowie weitere bekannt gewordene klinische Erkenntnisse sowie eine zusammenfassende Nutzen-Risiko-Bewertung.

Die Forderung eines IMPD erstreckt sich auf alle Prüfpräparate, also auch auf Placebo und Standardmedikation, wobei es für Placebo, bereits zugelassene Medikamente oder Prüfpräparate, deren IMPD bereits in einem Mitgliedstaat geprüft wurde, Erleichterungen gibt (vereinfachtes IMPD).

Ein vollständiges Dossier beginnt mit einem Inhalts- und Abkürzungsverzeichnis, der Inhalt sollte sich nach den Überschriften des Common Technical Document (CTD) der Notice to Applicants Volume 2B richten und die CPMP-Guidelines für die entsprechende Art des Arzneimittels, die Indikation und/oder Patientengruppen berücksichtigen.

Im IMPD muss dargelegt werden, dass das eingesetzte Prüfartzeimittel gemäß GMP (Good Manufacturing Practice) und den Anforderungen gemäß EU-GMP Richtlinie 2003/94/EG und Notice to Applicants Volume 4 Annex 13 hergestellt worden sind. Insbesondere muss das Verunreinigungsprofil des zu prüfenden Arzneimittels derjenigen Prüfsubstanz entsprechen, die für die toxikologische Bewertung herangezogen wurde. Die Ergebnisse nichtklinischer und vorhandener GLP-konform erhobener Daten sind als Zusammenfassung einschließlich tabellarischer Darstellungen zusammen mit einer Referenzliste über alle durchgeführten Untersuchungen sowie mit entsprechenden Literaturstellen einzureichen. Der Antrag beinhaltet eine kritische Analyse aller Ergebnisse, die Bestätigung, dass alle zutreffenden Guidelines und Bestimmungen eingehalten wurden und begründet nachvollziehbar die Abweichung von Guidelines. Der Antrag schließt eine Nutzen-Risiko-Bewertung unter Berücksichtigung aller bisher vorliegenden Daten ein und beurteilt die klinische Relevanz der Ergebnisse der Klinischen Prüfung (13).

Der Antrag ist bei der zuständigen Bundesoberbehörde in schriftlicher und elektronischer Form als XML-File zu stellen und richtet sich in Form und Inhalt nach der Guideline „Detailed guidance for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial“ (ENTR/CT 1), Annex 1. Application Form(13).

Eine Übersetzung des Genehmigungsantrages kann auf der BfARM-Homepage unter:

http://www.bfarm.de/de/Arzneimittel/klin_pr/bekanntm/Formblatt_Anhang_1.pdf“

abgerufen werden. Der eigentliche Antrag sollte direkt auf dem Server der EMA (<http://eudract.emea.eu.int>) erstellt werden, da dort automatisch das zur Antragstellung notwendige xml-File erzeugt und via Download heruntergeladen werden kann

5.2. Einfuhr und Inspektionen

Für die Einfuhr von Prüfpräparaten aus Staaten, die nicht Mitgliedstaaten der Europäischen Gemeinschaften oder sonstiger Vertragstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum sind (sogenannte Drittstaaten), muss eine

Importerlaubnis nach § 72 AMG gestellt werden. Dies war in der Vergangenheit nur erforderlich, wenn ein Fertigarzneimittel eingeführt werden sollte. Mit in Kraft Treten der 12. AMG-Novelle muss eine Importerlaubnis für alle Arzneimittel, also auch Prüfearzneimittel und Bulkware, vorliegen. Die Erlaubnis nach § 72 AMG wird „von der zuständigen Behörde erst erteilt, wenn sie sich durch eine Besichtigung davon überzeugt hat, dass die Voraussetzungen für die Erlaubniserteilung [mindestens GMP-gerechte Herstellung] vorliegen.“ Da Prüfpräparate auch in Drittländern keine verkehrsfähigen Arzneimittel mit Zulassung sind, ist auch ein Einzelimport nicht möglich (14).

Durch das Regelwerk zur Klinischen Prüfung sind die rechtlichen Grundlagen für GCP-Inspektionen geschaffen worden, die für jede Klinische Prüfung gemäß § 4 Abs. 23 Satz 1 AMG n.F, egal ob Grundlagenforschung, Zulassungsstudie oder Therapieoptimierungsstudie, gelten.

Danach gibt es Inspektionen durch die Überwachungsbehörden der Länder (§ 64 Abs. 1 AMG), GCP-Inspektionen der Bundesoberbehörde im Arzneimittelzulassungsverfahren (§ 25 Abs. 5 AMG) und GCP-Inspektionen zur Vorbereitung der Entscheidung im Genehmigungsverfahren von Klinischen Prüfungen in der Zuständigkeit der Bundesoberbehörde (§ 9 Abs. 5 GCP-V).

6. Pharmakovigilanz - Begriffsbestimmungen der Richtlinie 2001/20/EC, der 12. AMG-Novelle und § 3 GCP-V und sich daraus ergebende Meldeverpflichtungen

Die in Europa geltenden Definitionen zur Pharmakovigilanz finden sich im Gemeinschaftskodex für Humanarzneimittel (RL 2001/83/EG und der RL 2001/20/EG für den Bereich der Klinischen Prüfung und in EudraLex Volume 9) und sind mit der 12. AMG-Novelle umgesetzt worden.

Damit soll ein harmonisiertes Vorgehen bei der Berichterstattung von sicherheitsrelevanten Daten in klinischen Prüfungen innerhalb der EU erreicht werden. Die Daten werden elektronisch erfasst, in einer Datenbank für Klinische Prüfungen (EudraCT) registriert und stehen damit der Agentur und der Kommission sowie den einzelnen Mitgliedsstaaten der EU zur Verfügung.

Das AMG definiert in § 4 Abs. 13 den Begriff der „Nebenwirkung“, regelt Meldevorschriften des Zulassungsinhabers in § 63 b und nimmt weitere Erklärungen in der 4. Bekanntmachung zur Anzeige von Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Arzneimittelmissbrauch nach § 63b Abs. 1 bis 8 AMG vom 29. April 2005 vor (15).

Die Bekanntmachung stellt klar, dass für die Zwecke der Festlegung von Anzeigepflichten im Rahmen der Bekanntmachung die Begriffe „Nebenwirkung“ und „unerwünschte Arzneimittelwirkung“ synonym verwendet werden.

Ferner trennt er den Begriff der „Nebenwirkung“ von dem eines „unerwünschten Ereignisses“ und erläutert den Begriff des „bestimmungsgemäßen Gebrauchs“, auch im Zusammenhang mit der Klinischen Prüfung und der Anwendung entsprechend wissenschaftlich anerkannten Therapiekriterien.

Die Richtlinie 2001/20/EC mit ihrer Umsetzung in der GCP-V definieren die Begriffe **unerwünschtes Ereignis**, als nachteiliges Vorkommnis, dass nicht notwendigerweise in ursächlichem Zusammenhang mit der Behandlung steht (§ 3 Abs. 6 GCP-V) und die **„Nebenwirkung“** als nachteilige und unbeabsichtigte Reaktion auf ein Prüfpräparat *unabhängig von seiner Dosierung* (§ 3 Abs. 7 GCP-V).

Ein „**Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis** oder **schwerwiegende Nebenwirkung**“ ist wie folgt definiert: „unerwünschtes Ereignis oder Nebenwirkung, das bzw. die unabhängig von der Dosis tödlich oder lebensbedrohend ist, eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht, zu einer bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung oder Invalidität führt oder eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hat.“ (§ 3 Abs. 8 GCP-V)

Eine „**Unerwartete Nebenwirkung**“ ist eine unerwünschte Wirkung, die nach Art oder Schweregrad aufgrund der vorliegenden Produktinformation (z.B. Prüferinformation für ein nicht zugelassenes Prüfpräparat oder Merkblatt der Zusammenfassung der Produkteigenschaften für ein zugelassenes Produkt) nicht zu erwarten ist.“ (§ 3 Abs. 9 GCP-V). Neben der Definition nach RL 2001/20/EG sind Verdachtsfälle auch dann unerwartet, wenn sie bedeutsame Zusatzinformationen zu Schwere oder Ausprägung einer erwarteten Nebenwirkung liefern.

Gemäß der Leitlinie CPMP/ICH/377/95 handelt es sich dann um einen Verdachtsfall einer Nebenwirkung (Suspected adverse reaction, SAR), wenn entweder Prüfer oder Sponsor einen begründeten Kausalzusammenhang vermuten.

Der „**Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung (suspected unexpected serious adverse reaction SUSAR)**“, für den die umfangreichsten Meldeverpflichtungen bestehen, ergibt sich aus der Verknüpfung der Absätze 8 und 9 GCP-V. Erläuterungen hierzu finden sich unter ENTR/CT 3. Dort wird unter dem Punkt 6.3.1.1.1. festgelegt, dass alle Verdachtsfälle, die die Bedingungen „unerwartet“ und „schwerwiegend“ erfüllen und im Kausalzusammenhang mit der Prüfmedikation (Verum oder Vergleichsmedikation) stehen, dem beschleunigten Meldeverfahren unterliegen. Unabhängig davon, dass die Verpflichtung zur Meldung von Nebenwirkungen vor Erteilung der Zulassung der Antragsteller hat, müssen SUSAR's im Zusammenhang mit der Prüfmedikation durch den Sponsor an die zuständige Behörde, die votierende Ethik-Kommission und die Prüfärzte gemeldet werden.

Die Meldeverpflichtung trifft auch, wenn

- eine SUSAR in einer anderen Klinischen Prüfung auftritt, die vom gleichen Sponsor in einem Mitgliedstaat der Europäischen Union oder einem Drittstaat durchgeführt wird,
- ein Spontanbericht oder eine Publikation bekannt wird, oder
- der Sponsor durch eine andere Behörde informiert wird.

Meldungen aus Spontanberichten und Publikationen sind vor allem bei Prüfungen mit bereits in Drittstaaten, z. B. den USA, zugelassenen Prüfsubstanzen von Bedeutung. Hier können unter Umständen viele einzelne Spontanberichte anfallen, die dann nicht nur an die zuständige Behörde, sondern auch an die Prüfärzte und die federführende Ethik-Kommission weitergeleitet werden müssen.

Der Sponsor muss auch dann informieren, wenn die SUSAR mit der Vergleichsmedikation im Kausalzusammenhang steht, selbst, wenn dieses Produkt zugelassen ist. Zusätzlich soll der Zulassungsinhaber benachrichtigt werden.

Unter Punkt 6.3.1.8. legt ENTR/3 fest, dass generell eine Entblindung vorgenommen werden sollte, bevor die SUSAR-Meldung erfolgt. Allerdings sollen die Bedingungen

für „schwerwiegend“, „unerwartet“ und der Kausalzusammenhang für die in Frage stehende Medikation gegeben sein.

Weiterführende europäische Regelungen zu den Meldeverpflichtungen über unerwünschte Ereignisse und Arzneimittelnebenwirkungen einschließlich deren Speicherung sind in den verschiedenen Guidances (16, 17) beschrieben, die in einem neuen Volume 10 der Notice to Applicants-Informationen zur Klinischen Prüfung- zusammengefasst werden sollen.

SAE- bzw. SUSAR-Meldungen erfolgen häufig auf dem CIOMS-I-Formular oder einem, diesem angepassten, hauseigenem Formular. Bei Meldungen soll die MedDRA-Terminologie in der jeweils aktuellen Version einschließlich der „Lower level term-LLT“ eingesetzt werden (Medical Dictionary for Regulatory Activities; internationales, kostenpflichtiges System zur Kodierung und zum Austausch von Daten im Bereich der Pharmakovigilanz). In Deutschland sollen die Meldungen ab November 2005 verpflichtend in elektronischer Form erfolgen. Die Ausgestaltung eines nationalen Web-Tools über das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) ist derzeit in Diskussion (13, 18).

Mit Inkrafttreten der GCP-V sind klar definierte Aufgaben für den Prüfer, den Sponsor und die Bundesoberbehörde bezogen auf die Pharmakovigilanz festgelegt worden.

Der Prüfer meldet an den Sponsor:

- unerwünschte Ereignisse (außer denen, die laut Prüfplan ausgenommen sind) unverzüglich, ein ausführlicher schriftlicher Bericht ist anschließend zu übermitteln (§ 12 Abs. 4 GCP-V)
- unerwünschte Ereignisse und unerwartete klinisch-diagnostische Befunde, die im Prüfplan für die Bewertung der klinischen Prüfung als entscheidend bezeichnet sind innerhalb der im Prüfplan angegebenen Frist (§ 12 Abs. 5 GCP-V)
- im Fall des Todes einer betroffenen Person alle erforderlichen zusätzlichen Auskünfte (§ 12 Abs. 6 GCP-V), diese müssen zusätzlich an die Bundesoberbehörde und die zuständige Ethik-Kommission bzw. beteiligte Ethik-Kommissionen bei multizentrischen Prüfungen übermittelt werden.

Die Aufgaben des **Sponsors** sind in § 13 GCP-V geregelt. Ziel ist es, dass eine fortlaufende Sicherheitsbewertung des Prüfpräparates ermöglicht wird.

Dazu gehören jährliche Berichte (Annual Safety Report) zur Sicherheit der Prüfungsteilnehmer in der betreffenden klinischen Studie, einer Liste aller Verdachtsfälle schwerwiegender Nebenwirkungen (inklusive SUSAR's), die im Berichtszeitraum aufgetreten sind, sowie einer zusammenfassende Liste der Verdachtsfälle spezifiziert nach Organsystemen, Behandlungsarm und Typ der Nebenwirkung. Alle von den Prüfern gemeldeten unerwünschten Ereignisse müssen unabhängig vom Kausalzusammenhang dokumentiert werden.

Die Mitteilungen des Sponsors sind zu richten an die zuständige Bundesoberbehörde, die zuständige Ethikkommission, die zuständigen Behörden, in denen die klinische Prüfung durchgeführt wird sowie an alle Prüfer, die an der klinischen Prüfung beteiligt sind.

Unverzüglich müssen mitgeteilt werden:

- SUSARs' (15 Tage Frist)
- Lebensbedrohliche oder letal verlaufende SUSARs' (7 Tage Frist)
- Sachverhalte, die eine erneute Nutzen-Risiko Bewertung des Prüfpräparates erforderlich machen. Dazu zählen:
- Erwartete schwerwiegende Nebenwirkungen mit unerwartetem Ausgang

- Erhöhte Häufigkeit erwarteter schwerwiegender Nebenwirkungen
- SUSAR's nach Beendigung der klinischen Prüfung
- Ereignisse, im Zusammenhang mit der Studiendurchführung oder der Entwicklung des Prüfpräparates, die möglicherweise die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer beeinträchtigen können.

Zusätzlich dokumentiert der Sponsor alle von den Prüfern übermittelten unerwünschten Ereignisse unabhängig vom Kausalzusammenhang.

Im Falle von Investigator Initiated Trials (ITT) ist der Prüfer, der in diesem Fall auch Sponsor ist, für die Beurteilung der Ereignisse/Verdachtsfälle und Erfüllung der Mitteilungspflichten verantwortlich. Die Verantwortlichkeiten können vertraglich an Dritte, z. B. die an einigen Universitäten etablierten Koordinierungsstellen für Klinische Prüfungen, abgetreten werden.

Zur Sicherstellung der Erfüllung der Mitteilungspflichten, empfiehlt ENTR/CT 3, dass die Sponsoren die notwendigen Qualitätsstandards für jeden Schritt hinsichtlich Dokumentation, Sammlung der Daten, Validierung, Bewertung, Archivierung und Anzeige etablieren (18).

Die Bundesoberbehörde hat nach § 14 GCP-V die Aufgabe „Angaben zu allen Verdachtsfällen unerwarteter schwerwiegender Nebenwirkungen eines Prüfpräparates unverzüglich an die bei der Europäischen Arzneimittel Agentur eingerichteten Eudravigilanz-Datenbank“ zu übermitteln.

Vereinfacht dargestellt ergibt sich folgendes Bild:

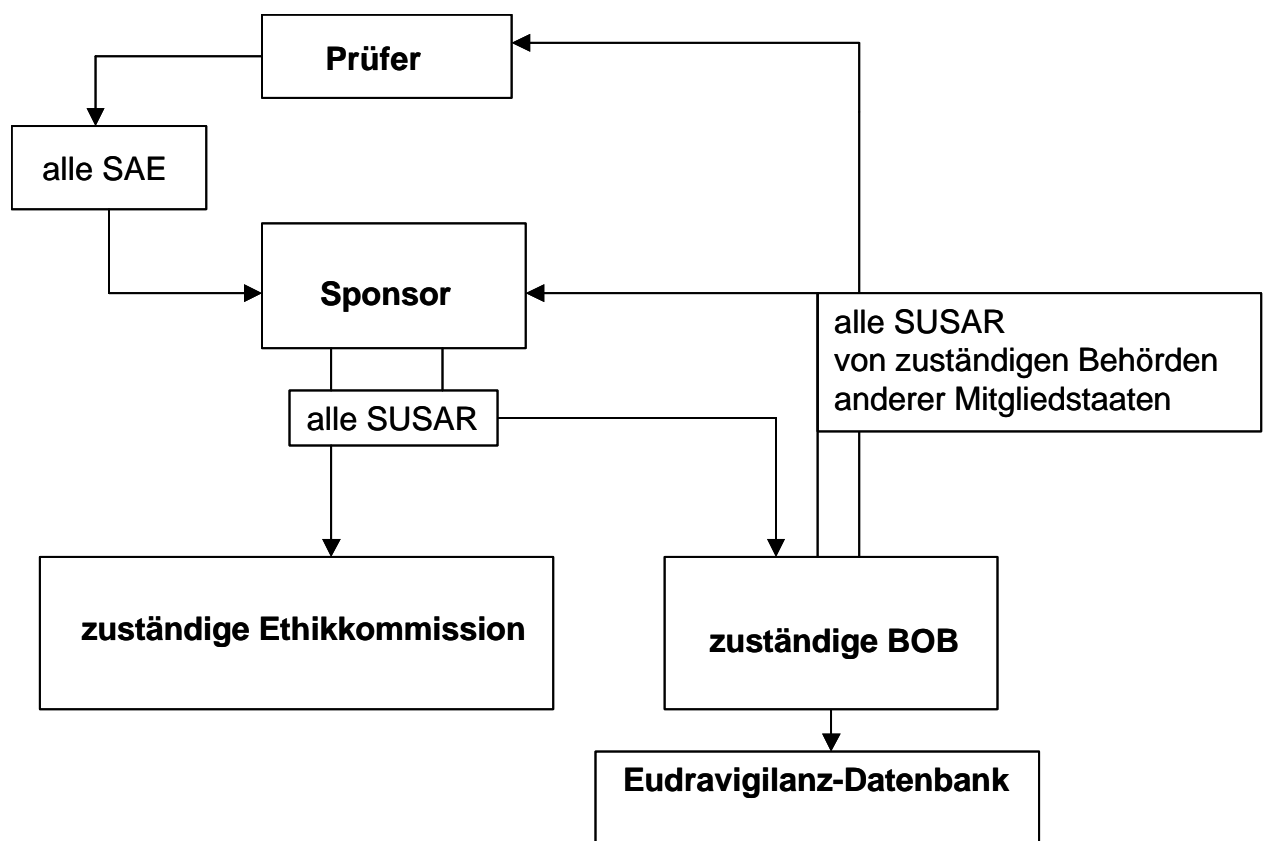


Abb. 4: Meldeverpflichtungen in Klinischen Prüfungen, vereinfachte Darstellung nach (17).

Nach der Musterberufsordnung für Ärzte (MBO) sind deutsche Ärzte außerdem verpflichtet, alle beobachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zu melden, unabhängig davon, ob sie unbekannt oder bekannt, schwerwiegend oder leicht, seltener oder häufig auftreten (19).

7. Weitere Meldeverpflichtungen

Vor Beginn der klinischen Prüfung müssen die Meldepflichten nach § 67 AMG erfüllt werden, die ebenfalls eine Modifizierung erhalten haben.

Mussten nach § 67 AMG a. F. Einrichtungen, in denen eine klinische Prüfung durchgeführt wird, der zuständigen Überwachungsbehörde unter Nennung ihres Leiters (LKP) angezeigt werden, so wird nach § 67 AMG n. F. neben der Meldung an die Überwachungsbehörde auch eine Meldung an die Bundesoberbehörde gefordert, der ein gesetzlich verankertes Inspektionsrecht zusteht. Die Meldung muss neben dem Namen des Sponsors und gegebenenfalls seines gesetzlichen Vertreters in der EU, eine Liste aller Prüfer unter Angabe ihrer Stellung als Hauptprüfer und LKP enthalten.

Neben den Regelungen zu den Meldepflichten im Bereich der Pharmakovigilanz und den bereits erläuterten Verfahren zur Erlangung der Prüfgenehmigung bei der zuständigen Bundesoberbehörde sowie eines zustimmenden Votums bei der federführenden Ethikkommission ergeben sich durch die Neuregelungen weitere Pflichten für den Sponsor:

- Nach § 40 AMG Abs. 5 n. F. steht der betroffenen Person [Studienteilnehmer] eine zuständige Kontaktstelle zur Verfügung, bei der Informationen über alle Umstände, denen eine Bedeutung für die Durchführung der Klinischen Prüfung beizumessen ist, eingeholt werden können. Die Kontaktstelle ist bei der zuständigen Bundesoberbehörde einzurichten. Vor Beginn der Klinischen Prüfung muss diese Kontaktstelle durch den Sponsor identifiziert werden.
- Mit Einschluss des ersten Patienten muss der rechtswirksame Beginn der Klinischen Prüfung der zuständigen Ethikkommission, der zuständigen Bundesoberbehörde, den beteiligten Prüfern und den zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten angezeigt werden (ENTR/CT Anhang 1 Fußnote 19).
- Bei einem „substantial Amendment“ muss ein Votum bei der für den Prüfleiter zuständigen Ethikkommission beantragt werden. Eine Kopie erhalten die beteiligten Ethikkommissionen und die Bundesoberbehörde (§ 10 GCP-V, ICH-GCP 3.3.7). Das gleiche gilt für die Ergänzung der Prüfgenehmigung.
- Schließlich muss das Amendment auch der jeweiligen Überwachungsbehörde nach § 67 Abs. 3 AMG N. F. gemeldet werden. Sofern eine genehmigungspflichtige Änderung nach § 10 Abs. 1 GCP-V vorliegt, muss diese zuvor von der zuständigen Ethik-Kommission bzw. der Bundesoberbehörde genehmigt werden.
- Der Sponsor meldet unter Angabe einer Begründung einzelne Prüfer bei der zuständigen Bundesoberbehörde, der federführenden und der lokalen Ethikkommission und der Überwachungsbehörde ab (§ 67 Abs. 3 und § 40 Abs. 1 Nr. 6 AMG).
- Bei vorzeitiger Beendigung der Klinischen Prüfung durch den Sponsor informiert dieser die zuständige Bundesoberbehörde und die Überwachungsbehörden (§ 13 Abs. 8 GCP-V). Der Prüfer muss diese Meldung binnen 15 Tagen an die zuständige Überwachungsbehörde unter Angabe von Gründen machen (§12 Abs. 2 GCP-V).

Ist die Klinische Prüfung abgeschlossen, bestehen die folgenden Meldeverpflichtungen:

- Abmeldung durch den Sponsor bei der zuständigen Bundesoberbehörde, den zuständigen Behörden beteiligter Mitgliedstaaten, der zuständigen Ethikkommission und den zuständigen Überwachungsbehörden (§ 67 Abs. 3 AMG, § 13 Abs. 8 GCP-V).
- Nach § 12 Abs. 2 GCP-V unterrichtet der Prüfer die zuständige Landesbehörde über den Abschluss der Klinischen Prüfung binnen 90 Tagen
- Der Sponsor verfasst den klinisch-biometrischen Abschlußbericht und übermittelt diesen binnen eines Jahres an die zuständige Bundesoberbehörde und die zuständige Ethikkommission (§ 13 Abs. 9 GCP-V).
- Der Sponsor trägt nach § 13 Abs. 9 GCP-V ferner Sorge dafür, dass die Studienunterlagen im Trial Master File mindestens 10 Jahre aufbewahrt werden (13).

8. Problemfelder bei der Umsetzung der 12. AMG-Novelle und der GCP-V in Deutschland

Bereits während der Gesetzgebungsphase gab es Diskussionen darüber, dass das neue Arzneimittelgesetz die Klinische Forschung in Deutschland gegenüber anderen EU-Staaten benachteilige und damit die Rahmenbedingungen für den Pharmastandort Deutschland verschlechtere. Kritik wurde von der pharmazeutischen Industrie und der Ärzteschaft geübt, die sowohl über Verbände als auch die Presse geäußert wurde. Beispielhaft seien hier eine Veröffentlichung des Verbandes der Forschenden Arzneimittelhersteller e.V. (VFA, 4), ein Artikel aus der Süddeutschen Zeitung und ein Rundbrief des Kompetenznetzes „Akute und Chronische Leukämien“ zitiert:

„Würden die Rahmenbedingungen für die klinische Forschung verbessert, könnten noch wesentlich mehr Studien in Deutschland durchgeführt werden. Dies wurde von der Boston Consulting Group in ihrer im Auftrag des VFA erstellten Studie "Wettbewerbsfähigkeit Deutschlands als Standort für Arzneimittelforschung und -entwicklung" überzeugend nachgewiesen. So liegt Deutschland mit 5,9 Phase-I- bzw. 12,4 Phase-II-Projekten pro 10 Mio. Einwohnern weit abgeschlagen hinter UK (30,9 / 33,9), den USA (13,8 / 23,7), Kanada (13,0 / 28,5), aber auch Schweden (12,3 / 22,4) oder den Niederlanden (12,6 / 20,8). Daher müsste größtes Interesse bestehen, adäquate Rahmenbedingungen zu schaffen, die die Wettbewerbsfähigkeit sicherstellen.

Eine Chance für bessere Rahmenbedingungen bietet sich durch die anstehende Novellierung des Arzneimittelgesetzes (AMG), bei der die EG-Richtlinie zur Harmonisierung klinischer Prüfungen (Good Clinical Practice, GCP) vom 4. April 2001 in nationales Recht umzusetzen ist. Doch Deutschland ist dabei, die Gelegenheit zu verpassen, indem es die von der EG-Richtlinie eröffneten Möglichkeiten, die Reglementierung klinischer Prüfungen gering zu halten, nicht ausschöpft. Anders UK: Hier werden auf Basis der gleichen EG-Richtlinie standortpolitisch bedeutsame Optionen genutzt. Daher fordert der VFA die Ausschöpfung des nationalen Handlungsspielraums im Sinne des Pharmastandorts Deutschland.“

„Das neue Arzneimittelgesetz behindert Arzneimitteltests der Universitäten

(SZ, Freitag, 2. April 2004, Deutschland Seite 11) Es könnte ein böses Erwachen geben. Am heutigen Freitag wird der Bundestag voraussichtlich eine europäische Richtlinie umsetzen, indem er eine Novelle des Arzneimittelgesetzes verabschiedet. Das Gesetz hat unmittelbaren Einfluss auf die Entwicklung der medizinischen Forschung in Deutschland. Denn es regelt die Zulassung für Medikamente und die dafür nötigen Studien an Patienten neu. Solche klinischen Studien sind zu einer Säule der Medizin geworden: Allein in Deutschland werden jedes Jahr mehr als tausend Gruppenversuche begonnen, die nicht nur wissenschaftliche Fragen beantworten sollen, sondern auch Voraussetzung für die Zulassung neuer Medikamente sind.

Während Pharmafirmen mit den ab Mai geltenden Änderungen ganz gut leben können, sehen die Universitäten einen Aufwand auf sich zukommen, den sie kaum leisten können. „Die Umsetzung der EU-Richtlinie droht in Deutschland viele gut funktionierende Studien abzuwürgen“, befürchtet der Onkologe Michael Freund von der Universität Rostock.“

Aus: Kompetenznetz „Akute und Chronische Leukämien“, Information für Studienart/innen, Rundbrief Nr. 7, Februar 2004 (www.kompetenznetz-leukaemie.de)

„TOPs [Therapieoptimierungsstudien] werden von Ärzten aus den Kliniken und Instituten initiiert. Sie sind daher weniger belastbar durch bürokratische Vorgehensweisen und Genehmigungsverfahren. Sie wären der Tatsache der Versorgungsnähe der TOPs auch nicht angemessen. Der Entwurf eines 12. Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes (Kabinettsbeschluss vom 12. Oktober 2003) und der Entwurf einer Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln vom 2. September 2003 berücksichtigt die Entwicklung bei den TOPs in keiner Weise.

1. Mit der 12. AMG-Novelle wird eine weitergehende Definition der klinischen Prüfung in das Gesetz eingeführt, die TOPs im Gegensatz zur bisherigen Praxis einschließt.
2. Für alle klinischen Prüfungen einschließlich TOPs wird künftig GCP in vollständiger Form gelten.
3. Es wird eine problematische Genehmigungskaskade eingeführt, die Ethikkommissionen und Bundesoberbehörde umfasst (bisher: Beratungspflicht und Anzeigepflicht). Zusätzlich wird die Situation durch die Notwendigkeit kompliziert, aufgrund des föderalen Landesrechts Voten der Ethikkommissionen in jedem Bundesland einholen zu müssen.
4. Es werden weitere problematische Formalien und Regelungen eingeführt. So müssten künftig auch verkehrsfähige Arzneimittel für TOPs umetikettiert und zur Verfügung gestellt werden. In den Bereichen, in denen heute bereits die Mehrzahl der Patienten in TOPs behandelt wird, würde dies bedeuten, dass praktisch die gesamte Medikamentenversorgung aus Forschungsmitteln bezahlt werden muss.

Die Realisierung dieses Gesetzentwurfs würde das Ende der Studienlandschaft bedeuten, wie wir sie heute kennen. Aus diesem Grund haben 14 Fachgesellschaften, Berufsverbände, Selbsthilfegruppen und die Kompetenznetzwerke sich zu einer Initiative¹ formiert, um eine vernünftige Veränderung der 12. AMG-Novelle zu erreichen.“

An dieser Stelle sei angemerkt, dass durch Veröffentlichungen der Eindruck entstehen kann, Therapieoptimierungsstudien seien bisher im rechtsfreien Raum durchgeführt worden. Dies ist nicht der Fall. Sowohl eine Probandenversicherung nach AMG als auch Ethik-Voten waren auch in der Vergangenheit notwendig.

9. Nationale Besonderheiten in der Umsetzung der Richtlinie 2001/20/EG

Häufiger Kritikpunkt der Veröffentlichungen ist, dass Deutschland bei der Umsetzung der Richtlinie 2001/20/EG die Möglichkeiten zu einer Vereinfachung der Durchführung Klinischer Studien nicht wahrgenommen hat, sondern bürokratische Hindernisse aufgebaut werden.

Der Ethik-Kommissionsantrag nach RL 2001/20/EG kann nach der Guidance "Detailed guidance on the application format and documentation to be submitted in an application for an Ethics Committee opinion on the clinical trial on medicinal products for human use" (ENTR/CT 2, April 2004) aus zwei Modulen bestehen:

1. einem Modul, welches identisch mit dem Genehmigungsantrag bei der zuständigen Behörde ist und
2. einem zweiten Modul, welches in der Guidance beschrieben ist.

Da die GCP-V in einigen Punkten von der Richtlinie 2001/20/EG abweicht, ist die Verwendung von Modul 1 und 2 in Deutschland nicht ausreichend.

Folgende zusätzliche Angaben werden gefordert:

1. § 7 Abs. 2, Nr. 6 GCP-V: „Angabe der Berufe von Prüfern, die nicht Arzt sind, der wissenschaftlichen Anforderungen des jeweiligen Berufs und der seine Ausübung voraussetzenden Erfahrungen in der Patientenbetreuung sowie Darlegung der besonderen Gegebenheiten der Klinischen Prüfung, die die Prüfertätigkeit eines Angehörigen des jeweiligen Berufes rechtfertigt.“

Die Definition des „Prüfers“ nach § 4 AMG n. F. Abs. 25 ist „in der Regel ein für die Durchführung der Klinischen Prüfung in einer Prüfstelle verantwortlicher Arzt oder in begründeten Ausnahmefällen eine andere Person, deren Beruf...für die Durchführung von Forschungen am Menschen qualifiziert.

Richtlinie 2001/20/EG definiert in Artikel 2 Buchstabe f den „Prüfer“ als „einen Arzt oder eine Person, die einen Beruf ausübt, der in den Mitgliedsstaaten für Forschungsarbeiten wegen des wissenschaftlichen Hintergrundes und der erforderlichen Erfahrungen in der Patientenbetreuung anerkannt ist.“

Eine besondere Rechtfertigung dieses Status ist durch die Richtlinie nicht vorgesehen.

2. § 7 Abs.2, Nr. 12 GCP-V stellt ebenfalls eine zusätzliche Anforderung dar:
„Begründung dafür, dass die gewählte Geschlechterverteilung in der Gruppe der betroffenen Personen zur Feststellung möglicher geschlechtsspezifischer Unterschiede bei der Wirksamkeit oder Unbedenklichkeit des geprüften Arzneimittels angemessen ist,“
3. ebenso wie § 7 Abs. 2 Nr. 14 GCP-V
„mit Gründen versehene Angaben ablehnender Bewertungen der zuständigen Ethik-Kommissionen anderer Mitgliedstaaten der Europäischen Union oder

anderer Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum sowie Versagungen beantragter Genehmigungen durch die zuständigen Behörden anderer Mitgliedstaaten der Europäischen Union oder anderer Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum; sollten zustimmende Bewertungen einer Ethik-Kommission oder eine Genehmigung durch eine zuständige Behörde mit Auflagen versehen worden sein, sind diese anzugeben,“

4. und die Angabe zu möglichen wirtschaftlichen oder anderen Interessen der Prüfer im Zusammenhang mit Prüfpräparaten (§ 7 Abs. 3 Nr. 7 GCP-V) und Angaben zur Eignung der Prüfstelle (§ 7 Abs. 3 Nr. 8 GCP-V). Diese Forderung ist auch in der Deklaration von Helsinki enthalten und damit Grundlage der ICH-GCP.

Eine deutsche Besonderheit ist der Einbezug der nach Landesrecht für die Prüfer zuständigen Ethikkommissionen. Nach § 42 Abs.1 AMG und § 7 Abs. 1 GCP-V hat der Sponsor bei der für den Leiter, Hauptprüfer oder Prüfer nach Landesrecht zuständigen Ethik-Kommission den Antrag auf zustimmende Bewertung zu stellen. Bei multizentrischen Klinischen Prüfungen, die in Deutschland in mehr als einem Zentrum erfolgen, erhält jede nach Landesrecht für einen Prüfer zuständige Ethikkommission zeitgleich eine Kopie des Antrages und der Unterlagen. Neu und erleichternd mit der 12. AMG-Novelle ist, dass nur die für den Hauptprüfer oder Leiter der Klinischen Prüfung zuständige Ethik-Kommission für die Kommunikation mit dem Sponsor zuständig ist und im Benehmen mit den beteiligten Ethik-Kommissionen handelt, die ihre Stellungnahmen binnen einer 30-Tage Frist abgeben müssen. Das Verfahren erleichtert auch den Einschluss weiterer Prüfstellen.

Doch: „Die Arbeitsweisen der Ethik-Kommissionen bei den Landesärztekammern und Universitäten in Deutschland entsprechen nicht immer international akzeptierten Grundsätzen, sind nicht in allen Fällen nach internationalen Empfehlungen zusammengesetzt und begutachten häufig nicht die erforderliche Eignung des antragstellenden Prüfarztes.“ (13)

In der Folge haben unterschiedliche Ethik-Kommissionen unterschiedliche Antragsformulare entwickelt, die im Internet unter <http://www.ak-med-ethik-komm.de> abgerufen werden können. Der Arbeitskreis der medizinischen Ethik-Kommissionen hat ein Antragsformular zu „Angaben und Unterlagen zum Antrag auf zustimmende Bewertung“ erarbeitet und auf seiner Sommertagung im Juni 2005 verabschiedet. Dieses Dokument kann nun als Checkliste auf Vollständigkeit verwandt werden (20).

In der Begründung zur 12-AMG-Novelle wird ausgeführt, dass die Ethik-Kommission die Funktion einer Patientenschutzorganisation mit Behördencharakter haben soll (21). Durch die gesetzliche Verankerung im AMG können nunmehr die Voten von Ethikkommissionen als rechtsverbindliche Entscheidungen auf rechtliche Zulässigkeit von Gerichten überprüft werden. Dies widerspricht jedoch, jedenfalls nach Auffassung einiger Kammern, dem Grundgedanken der Ärztekammern, die ihre Arbeit überwiegend aus Mitgliederbeiträgen finanzieren. Hebt ein Gericht ein Votum einer Ethikkommission aus formalen Gründen oder inhaltlich falscher Beurteilung auf, kann der Kläger auf Schadensersatz gegen die Ärztekammer als Träger der Ethikkommission klagen. Die in diesem Fall entstehenden Regressansprüche im Sinne einer Durchgriffshaftung werden aus dem Vermögen der Mitglieder bestritten. Daher hat die Ärztekammer Berlin am Verwaltungsgericht Berlin Klage gegen das Land Berlin eingereicht. Zur Begründung führt die Ärztekammer aus, dass ihr die hoheitlichen Aufgabe der Beurteilung von Anträgen für die Klinische Prüfung nach der 12. AMG-Novelle nicht mittels Verwaltungsakt habe übertragen werden können (Aktenzeichen VG 14 A 114.04). In einer mündlichen Verhandlung äußerte sich das

Verwaltungsgericht dahingehend, dass die Übertragung von kammerfremden staatlichen Aufgaben einer ausdrücklich gesetzlichen Ermächtigung bedürfe und nicht durch Landesrecht durch einen Verwaltungsakt geschehen dürfe. Der Verwaltungsakt wurde durch einen Vergleich bis zum 30. September 2005 ausgesetzt. Bis dahin soll das Land Berlin eine Neukonzeption der bestehenden Organisationsstrukturen vornehmen und insbesondere überprüfen, ob eine Anbindung der Ethik-Kommission an das Kammerecht bestehen sollte oder ob eine Regelung im Sinne einer staatlichen Ethik-Kommission erforderlich sei. Bis dahin übernimmt das Land Berlin die Haftung für die Entscheidungen der Ethik-Kommission.

Bedingt durch die Heterogenität der Ethik-Kommissionen, wird auch die Verteilung mitteilungspflichtiger Ereignisse unterschiedlich gesehen. Der Arbeitskreis der medizinischen Ethik-Kommissionen führt dazu aus, „dass die mitteilungspflichtigen Ereignisse...nur der federführenden Ethikkommission und ggfs. der lokal zuständigen (beteiligten) Ethik-Kommission mitzuteilen sind, in deren Geltungsbereich das Ereignis eingetreten ist. (17). Die derzeitigen Erfahrungen zeigen jedoch, dass die beteiligten Ethik-Kommissionen den Empfang der mitteilungspflichtigen Ereignisse ablehnen.

Im Bereich der Genehmigungsverfahren kritisierten die Verbände der pharmazeutischen Industrie während des Gesetzgebungsverfahrens, dass in Deutschland alle klinischen Prüfungen der Genehmigung durch die Bundesoberbehörde bedürfen. Richtlinie 2001/20/EG sieht an dieser Stelle eine „Kann-Bestimmung“ vor. Einer expliziten schriftlichen Genehmigung bedürfen nur Arzneimittel in der Anlage A der Verordnung 2309/93 und klinische Prüfungen im Zusammenhang mit Arzneimitteln für Gentherapie, somatische Zelltherapie, einschließlich der xenogenen Zelltherapie, sowie mit allen Arzneimitteln, die genetisch veränderte Organismen enthalten (Artikel 9 Abs. 5 und 6 der RL 2001/20/EG). Für Prüfearzneimittel, für die nicht eine explizite schriftliche Genehmigung erforderlich ist, hätte die Möglichkeit bestanden, einen, an die neuen Anforderungen angepassten Notifizierungsantrag in die GCP-V aufzunehmen, so die Meinung.

Mit in Kraft Treten der Verordnung 726/2004 im Mai 2004 wurde Verordnung 2309/93 aufgehoben und damit auch ihr Anhang. Somit steht zur Diskussion, ob die in der Verordnung 726/2004 genannten, von der Gemeinschaft zu genehmigenden Arzneimittel, automatisch zu jenen gehören, bei denen eine explizite Genehmigung notwendig ist. Neben Arzneimitteln, die nach biotechnologischen Verfahren hergestellt werden, gehören dann auch Humanarzneimittel dazu, deren therapeutische Indikation der Behandlung des erworbenen Immundefizienz-Syndroms, von Krebs, neurodegenerativen Erkrankungen oder Diabetes ist. Ab Mai 2008 kommen noch die Indikationsgebiete Autoimmunerkrankungen und Immunschwächen sowie Viruserkrankungen dazu. Eine entsprechende Klarstellung wird mit dem 14. Änderungsgesetz des Arzneimittelgesetzes vorgenommen werden.

Ein weiterer Kritikpunkt bei der Umsetzung der RL 2001/20/EG betraf die Frist zur Erteilung der Genehmigung, die nicht im Rahmen der Richtlinie voll ausgeschöpft werden sollte, sondern kürzer, wie z. B. im Vereinigten Königreich geschehen, gesetzt werden sollte. Ferner bestand die Befürchtung, dass das Genehmigungsverfahren bei der votierenden Ethikkommission durch die Bestimmungen der Röntgenverordnung § 28 g und der Strahlenschutzverordnung § 92 verlängert würde, da in beiden Verordnungen eine Frist von 3 Monaten für die Erarbeitung einer Stellungnahme vorgesehen ist.

Richtlinie 2001/20/EG kennt nicht den „Leiter der Klinischen Prüfung“ oder Hauptprüfer nach § 4 Abs. 25 AMG n. F., für den in § 40 Abs. 1 Nr. 5 konkrete Anforderungen bezüglich seiner Eignung gestellt werden. Während dies einerseits eine Abweichung im Sinne eine Disharmonie in Europa darstellt, hält die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft diese Einrichtung andererseits für nachahmenswert, da der LKP eine ärztliche Gesamtverantwortung für Planung und Ablauf der Studie übernehmen kann (22).

Schließlich wurde, insbesondere von akademischer Seite, kritisiert, dass der Begriff der Klinischen Prüfung so gefasst wurde, dass Therapieoptimierungsstudien darunter fallen. Damit unterliegen Herstellung und Prüfung den Regularien nach GMP, die Kennzeichnung muss der GCP-V entsprechen, ein (vereinfachtes) IMPD ist erforderlich, das kostenpflichtige Genehmigungsverfahren muss durchlaufen werden und schließlich müssen die Teilnehmer der Klinischen Prüfung versichert werden.

Durch den Einbezug der Therapieoptimierungsstudien in den Begriff der Klinischen Prüfung nach GCP wurde schließlich ein weiteres Problem brisant. Nach dem Krankenhausfinanzierungsgesetz § 17 Abs. 3 Satz 2 zählen die Kosten für Forschung und Lehre nicht zu den pflegesatzfähigen Aufwendungen. Arzneimittelstudien müssen allein von den Herstellern bezahlt werden. Die Studienmedikation ist kostenlos zu Verfügung zu stellen (§ 47 Abs. 1 Nr. 2 g AMG). Eine medikamentöse Behandlung kann im Rahmen des gesetzlichen Leistungsanspruchs eines Versicherten nur von einer Krankenversicherung erstattet werden, wenn für das Arzneimittel statistisch-wissenschaftliche Belege für seine Wirksamkeit vorliegen (Sozialgesetzbuch V) (11). Genau dies wird aber für Arzneimittel, die in Therapieoptimierungsstudien verwendet werden, nicht der Fall sein, da sie in anderer als der zugelassenen Dosierung oder für eine andere als die zugelassene Indikation verwendet werden. Schließlich urteilte das Bundessozialgericht am 22.07.2004 (Az: B 3 KR 21/03 R), dass der Sponsor einer im Krankenhaus durchgeführten Klinischen Studie neben den Kosten für die Abgabe des noch nicht zugelassenen Arzneimittels auch die sonstigen stationären Behandlungskosten zu tragen hat. Das Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung hat dazu ausgeführt, dass in krankenhausrrechtlichen Bestimmungen festgelegt werden soll, dass auch bei Klinischen Studien mit Arzneimitteln im Rahmen einer stationären Versorgung der Versorgungsanteil durch die Krankenkassen zu vergüten ist. Die gesetzliche Klarstellung soll u.a. in der 14. Novelle zum AMG vorgenommen werden. Erfolgt diese Korrektur nicht, so befürchten Kritiker, könnte sich die Situation für die Durchführung Klinischer Studien in Deutschland (weiter) verschlechtern.

Nicht zuletzt hätte im Zuge der Umsetzung der RL 2001/20/EG die Möglichkeit bestanden, die Bestimmungen für die Anforderungen an Referenzarzneimittel bzw. Placebo so auszugestalten, dass nicht deren Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nachzuweisen sind, wobei diese Bestimmung in der Praxis offensichtlich nicht zu Problemen führt.

10. Analyse zur Situation der „Klinischen Prüfung“ in Deutschland

Um die Auswirkungen der 12.-AMG Novelle etwa 9 Monate nach ihrem In Kraft Treten sowohl bei der pharmazeutischen Industrie als auch bei den akademischen Einrichtungen beurteilen zu können, wurde im Rahmen dieser Masterarbeit eine Umfrage durchgeführt.

10.1. Methodik

10.1.1. Konzeption des Fragebogens

Nach dem Buch „Testaufbau und Testanalyse“ (23) wurde ein sechsseitiger Fragebogen konzipiert (Anlage 1). Eine Validierung des Fragebogens musste aus Zeitgründen (vorgegebene Zeit zur Erstellung der Masterarbeit inklusive Beurteilung 4 Monate) entfallen. Stattdessen wurde der Fragebogen einigen Betroffenen (n = 5) zur Beurteilung vorgelegt. Diese Personen wurden nicht im Rahmen der Erhebung befragt. Die Fragen sind nach dem geschätzten Schwierigkeitsgrad aufsteigend angeordnet, wobei im Schlussbereich wieder einfach zu beantwortende Fragen gestellt werden, da die Konzentration des Ausfüllenden zu diesem Zeitpunkt bereits wieder nachlässt. Der Fragebogen enthält vorwiegend geschlossene Fragen, die durch Ankreuzen beantwortet werden sollen, was die Auswertung im Sinne der Vergleichbarkeit erleichtert. Zwei Fragen sind zur Plausibilitätskontrolle konzipiert (1 und 21).

Um eine Differenzierung zwischen akademischen Institutionen und der pharmazeutischen Industrie vornehmen zu können, soll der Arbeitsbereich in der Kopfzeile angekreuzt werden. In der nächsten Zeile ist ein Freitextfeld für die Angabe der Position und des Verantwortungsbereiches vorgesehen.

Der Fragebogen enthält sowohl Fragen zur subjektiv-emotionalen Beurteilung als auch objektiv zu beantwortende Fragen.

Zu den subjektiv-emotionalen Fragen gehören zum Beispiel Frage 2 „Wie stark beeinflusst die 12.-AMG-Novelle Ihre Arbeit“ oder die Beurteilung, wie die Bedingungen für die Klinische Prüfungen in Deutschland im Vergleich zu anderen EU-Ländern eingeschätzt werden (Frage 8). Objektiv zu beantwortende Fragen haben die Anzahl der nach neuem Recht gestellten Genehmigungsanträge in Verbindung mit der Art und Anzahl der aufgetretenen Formmängel sowie der Genehmigungszeiträume zum Ziel.

Um die beiden zu untersuchenden Zielgruppen und die Art Ihrer Klinischen Forschung besser charakterisieren zu können, wurden Fragen zum Ziel der Klinischen Prüfungen, ihrer Initiierung und Finanzierung gestellt (Fragen 21, 17, 18).

Da davon auszugehen ist, dass die Anzahl der durchgeführten Studien pro Jahr (Frage 3), die Anzahl der durchschnittlich eingeschlossenen Patienten (Frage 19), die Art der Studie (mono- oder multizentrisch, Frage 20) oder die Möglichkeit ein IMPD selbst zu erstellen (Frage 9) mit dem Ausmaß an Erfahrungen im Bereich der Antragstellung, der Durchführung und der Adaption an neue gesetzliche Bestimmungen korreliert, wurden diese Details erfragt. Dabei sollten mit Frage 3 auch Informationen über eine Veränderung in der Anzahl der Studien über die Jahre 2003 bis 2005 analysiert werden. Erwartet wurde eine Häufung der Anträge im Jahr 2004, bevor die Neuerungen Inkrafttreten und eine konsekutive Abnahme der Studien im Folgejahr.

Die Auswirkungen der 12. AMG-Novelle im administrativen Bereich und mögliche Folgekosten durch geänderten Personaleinsatz oder den Einkauf von Dienstleistungen sollten durch die Fragen 4 (zusätzliches Personal), 7 (Budget) und 11 (Personalaufwand für SUSAR-Meldungen) erfasst werden.

Informationen über Änderungen im Bereich der verantwortlichen Antragstellung bei der zuständigen Bundesoberbehörde und der federführenden Ethik-Kommission erbringen die Fragen 5 und 6.

Neben den Fragen, die eine subjektive Beurteilung der Beeinflussung der Arbeit im Sinne einer Erleichterung oder Erschwerung (Frage 2) und die eigene Erfahrung mit einer klinischen Prüfung nach neuem Recht zum Ziel haben (Frage 13), werden objektive Daten dazu durch die Fragen 14, 15 und 16 erhoben. Hier werden mit Hilfe eines Rasters Einzelheiten zu Genehmigungsverfahren von Studien der Phasen I bis IV in Erfahrung gebracht.

Änderungen in den Bereichen der Durchführung und Dokumentation einer Klinischen Prüfung werden einerseits durch eine Frage zum Umgang mit SUSAR-Meldungen (Frage 11) und der Meinung zu behördlichen Inspektionen (Frage 12) abgedeckt.

Ziel der Frage 10 war es, durch Abfrage eines Tatbestandes (Erhalt der Informationen für ein IMPD), das Verhältnis der akademischen Institutionen zur pharmazeutischen Industrie zu ermitteln oder im Fall der Industrie, zu den Headquarters.

Der Fragebogen schließt mit einem Freitextfeld, in dem Schwierigkeiten/Bemerkungen angegeben werden konnten.

Damit enthält der Testbogen Fragen, die einerseits eine Bestandsanalyse in den Bereichen Genehmigungsverfahren und Durchführung ermöglichen, in gewissem Maße retrospektiv die Bedingungen der Vergangenheit erfassen und in der Schlussfolgerung positive und negative Auswirkungen der 12.-AMG-Novelle im Bereich der Klinischen Prüfungen bei akademischen Institutionen und der pharmazeutischen Industrie zulassen.

10.1.2. Kreis der Befragten

Da Therapieoptimierungsstudien im Bereich der akademischen Institutionen von den Änderungen sehr stark betroffen ist und diese wiederum in der Onkologie häufig durchgeführt werden, wurden die in diesem Bereich tätigen Ärzte befragt. Die Adressen wurde von den web-sites des „Kompetenznetzes Akute und chronische Leukämien“ <http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/> und <http://www.lymphome.de/Gruppen/Studienzentralen.jsp> sowie der Deutschen Krebsgesellschaft, Mitglieder der Kommission Klinische Studien in der Onkologie zusammen gestellt.

Von der Pharmazeutischen Industrie in Deutschland wurden die Mitgliedsunternehmen im Verband Forschender Arzneimittelhersteller (www.vfa.de) angeschrieben, ergänzt um die fördernden Mitglieder der Sektion C der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.. Ferner wurden alle Koordinierungszentren für Klinische Studien (KKS) kontaktiert. Die Koordinierungszentren für Klinische Studien sind an den Medizinischen Fakultäten der Universitäten angesiedelt. Ihre Aufgabe ist es, zulassungsrelevante und wissenschaftsgesteuerte klinische Studien zu planen, durchzuführen und fachübergreifend zu koordinieren. Als zusätzliche Dienstleistungen werden technische und personelle Infrastrukturen für Forschungsprojekte zur Verfügung gestellt. Die KKS werden vom Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technik durch eine Förderrichtlinie von 1997 gefördert und auditert (26).

10.1.3. Versand, Bearbeitungsfrist, Auswertung

Jeder Fragebogen wurde zusammen mit einem Anschreiben, einer Bestätigung der Universität Bonn über die Berechtigung zu einer Umfrage, einem Anforderungsfax bei Interesse an der Auswertung der Studie sowie einem Adressaufkleber für die Rücksendung versandt (Anlage). Die Aussendung der Umfragebögen erfolgte am 15. April 2005. Für das letzte Rücksendedatum war der 29. April 2005 festgesetzt. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe des validierten Statistikprogramms Report 6.14 (IDV-

Datenanalyse und Versuchsplanung). Dazu wurde eine Maske erstellt, in der jedem Merkmal ein Scorewert zugeordnet wurde, so dass Abfragen generiert werden konnten. Die nach dem 08. Mai 2005 eingehenden Bögen (n=9) konnten in die gesamte Auswertung nicht mehr einbezogen werden, da mir das Programm nur für eine begrenzte Zeit zur Verfügung stand. Sie wurden jedoch für die Auswertung spezieller Fragestellungen, z. B. der auftretenden Mängel im Genehmigungsverfahren, mit berücksichtigt. Der Einbezug des gesamten Rücklaufs ist durch die Verwendung *kursiver Schrift* kenntlich gemacht.

Die Aussendung umfasste 215 Fragebögen, von denen 156 an Onkologen gerichtet waren, 46 an die pharmazeutische Industrie, Abteilung Klinische Forschung, 12 an die KKS sowie ein Fragebogen an die Arbeitsgemeinschaft der KKS. Aufgrund des insgesamt geringen Rücklaufes können nachfolgend nur Trends wieder gegeben werden.

10.2. Ergebnis

10.2.1. Rücklauf

Der Rücklauf betrug 17 %, aufgeschlüsselt nach Adressaten war die Verteilung:

Zielgruppe		Rücklauf bis 30.04.05	Rücklauf bis 08.05.05
Onkologen	n = 156 (100 %)	9 %	12 %
pharmazeutische Industrie	n = 46 (100 %)	24 %	30 %
KKS	n = 13 (100 %)	15 %	38 %
Gesamt	n = 215		17 %

Tab. 1: Rücklauf nach Adressaten

Insgesamt 7 Aussendungen (3%) kamen unbeantwortet zurück.

Rücksendungen ohne Beantwortung:

1	unzustellbar (Mitarbeiter ausgeschieden)
1	Mitarbeiter ausgeschieden
3	nicht Zielgruppe
1 pharmazeutischer Unternehmer	keine Beteiligung an Umfragen
1 onkologische Schwerpunktpraxis	Fragebogen zu aufwändig

Tab. 2: Rücksendungen ohne Beantwortung

10.2.2. Ziel der Klinischen Prüfungen, Initiierung und Finanzierung

Von 16 Antworten von akademischen Institutionen gab nur einer an Grundlagenforschung zu betreiben, in der pharmazeutischen Industrie wird erwartungsgemäß keine Grundlagenforschung betrieben. Die Fragen zur Plausibilitätskontrolle (1 und 21) wurden nur in einem Fall inkonsistent beantwortet. Die Aufschlüsselung nach dem Ziel der Klinischen Forschung (Frage 21) ergab folgendes Bild:

Ziel der Klinischen Forschung	Antworten	
	akademische Institutionen	pharmazeutischen Industrie
1. Therapieoptimierungsstudien (TOS)	5	0
2. Zulassungsstudien (ZUS)	1	6 (7)
3. Indikationserweiterung (IE)	1	0
TOS + ZUS+ IE	3 (7)	1
ZOS + IE	3	0
TOS + ZUS	3 (4)	0
ZUS+ IE	0 (1)	4 (6)
gesamt	16 (22)	11 (14)

Tab. 3: Ziel der Klinischen Forschung in akademischen Institutionen und der pharmazeutischen Industrie

68 % der Befragten der akademischen Institutionen gaben an, an einem Onko-Netzwerk beteiligt zu sein, dies bestätigt die Auswahl der richtigen Zielgruppe. Während in akademischen Institutionen Therapieoptimierungsstudien mit einer Häufigkeit von 86 % angegeben werden, ist dies in der Industrie nur bei 7 % der Fall. Zu beachten ist hier ein bewusst herbeigeführtes Bias, da nur onkologisch tätige Ärzte ausgewählt wurden, bei denen erfahrungsgemäß Therapieoptimierungsstudien eine große Rolle spielen.

Bei der Frage nach der Initiierung (Frage 17) antworteten 50 % der akademischen Institutionen, dass eine Initiierung durch die Institution selbst stattfindet, demgegenüber gibt die Industrie an, dass sie die Klinischen Prüfungen in ihrem Auftrag zu nahezu 100 % selbst veranlasst.

Bei der Frage der Finanzierung (Frage 18) hingegen wird deutlich, dass die Finanzierung der Klinischen Prüfungen an den akademischen Institutionen zu nahezu 70 % von der Industrie übernommen wird, die Industrie finanziert erwartungsgemäß ihre Studien selbst (89 %).

10.2.3. Umfang der Klinischen Prüfungen in akademischen Institutionen und der pharmazeutischen Industrie

Um einen Eindruck des Umfangs der Klinischen Prüfungen an den akademischen Einrichtungen zu gewinnen, waren Fragen nach der Patientenzahl in der Prüfstelle in 2003 und der durchschnittlichen Größe der Klinischen Prüfungen (Anzahl der Prüfstellen) gestellt worden (Fragen 19 und 20). Dabei wurden bewusst die Angaben für das Jahr 2003 abgefragt, um Einflüsse der bevorstehenden bzw. in Kraft getretenen AMG-Novelle auszuschließen.

Anzahl Patienten in einer Prüfstelle in 2003	Antworten
	akademische Institutionen
1-5	0
6-10	1
< 50	8
< 100	6
< 500	4
gesamt	19

Tab. 4: durchschnittliche Anzahl an Patienten pro Prüfstelle in 2003

Anzahl beteiligter Prüfstellen in 2003	Antworten
	akademische Institutionen
1	1
=10	9
= 25	4
= 50	4
> 100	2
unbekannt	1
gesamt	21

Tab. 5: durchschnittliche Anzahl der beteiligten Prüfstellen in 2003

Die Angaben zeigen, dass es sich einerseits um Prüfstellen handelt, die viele Patienten (zwischen 10 und 100) in eine Prüfung eingeschlossen haben, zum anderen aber auch, dass es sich um Multicenter-Studien gehandelt hat.

Neben der Anzahl der durchgeführten Studien in 2003 und 2004 wurde auch die voraussichtliche Anzahl von Studien, die für 2005 geplant sind, ermittelt.

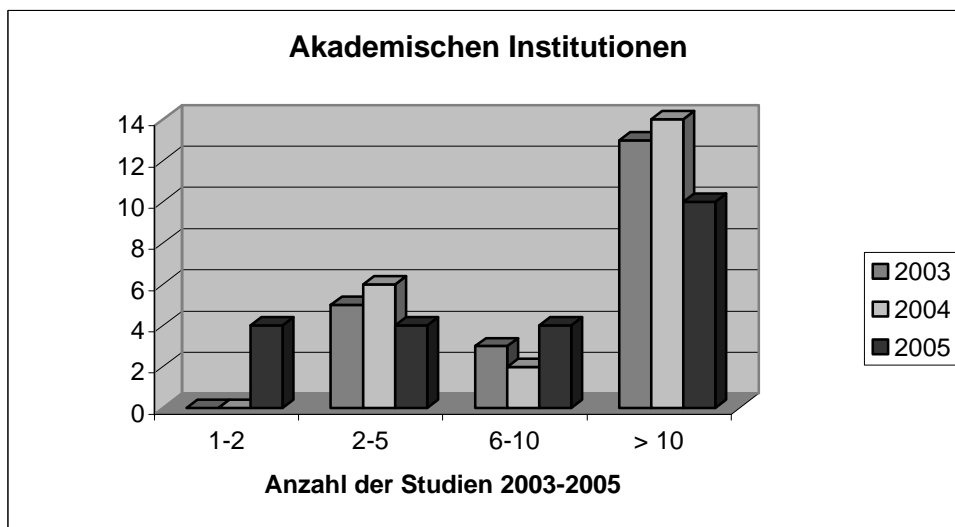


Abb. 5: durchschnittliche Anzahl der Studien an akademischen Institutionen von 2003-2005

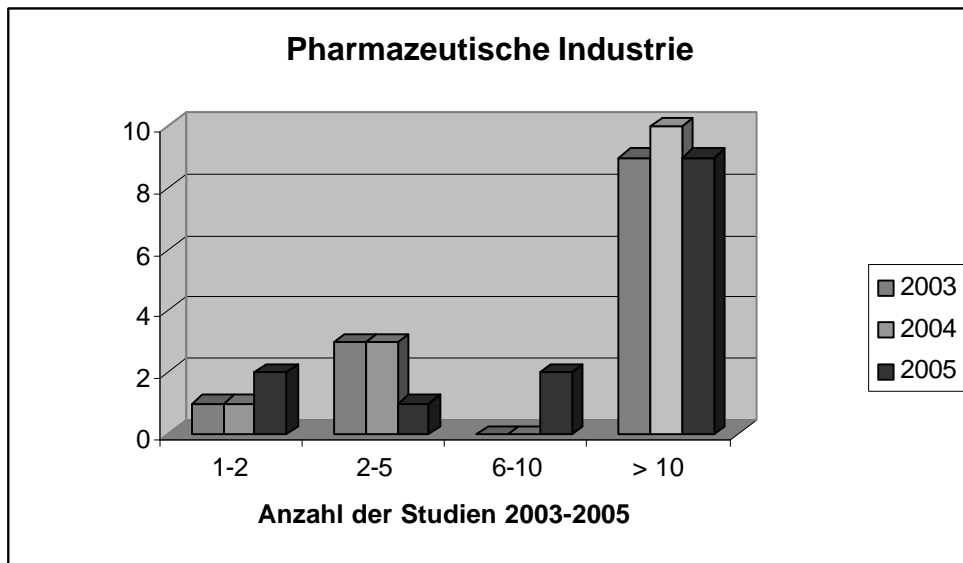


Abb. 6: Durchschnittliche Anzahl an Studien der pharmazeutischen Industrie von 2003-2005

Bei den akademischen Institutionen ist ein möglicher Trend dahingehend zu verzeichnen, dass 2005 der Anteil derjenigen sinkt, die mehr als 10 Studien durchführen, wohingegen der Anteil derjenigen, die 1-2 Studien pro Jahr durchführen werden, steigt. Hier müssten mehr Daten vorliegen, um diese These zu erhärten. Sowohl die Industrie als auch die akademischen Institutionen geben für das Jahr 2004 die meisten Studien an. Dies ist nicht erstaunlich, da nach der Übergangsregelung nach § 138 AMG Abs.3 n. F: gilt, dass für Klinische Prüfungen, die die erforderlichen Unterlagen bis zum 06. August 2004 der für den Leiter der Klinischen Prüfung zuständigen Ethik-Kommission vorgelegt hatten, das AMG in seiner alten Fassung Anwendung findet.

Bis heute werden Notifizierungsanträge für Klinische Prüfungen nach dem AMG in der alten Fassung bei der Bundesoberbehörde gestellt.

10.2.4. Bedingungen in Deutschland im EU-weiten Vergleich

Wie die Bedingungen für die Genehmigung und die Durchführung Klinischer Prüfungen in Deutschland im Vergleich zu anderen EU-Staaten sind, sollte mit Frage 8 beurteilt werden,

Bedingungen für die Klinische Prüfung im EU-Vergleich	Antworten	
	akademische Institutionen	pharmazeutischen Industrie
gleich gut	4 18 %	9 64 %
besser	1 5 %	0 0 %
schlechter	10 45 %	2 14 %
nicht beurteilbar	7 32 %	3 21 %
gesamt	22	14

Tab. 6: Bedingungen für die Klinische Prüfung im EU-Vergleich

Während fast die Hälfte der Angehörigen akademischer Institutionen die Bedingungen in Deutschland für schlechter hält als im EU-Ausland, sehen das in der pharmazeutischen Industrie nur 14 % so. Die Mehrheit der Befragten dort sieht keinen Unterschied zu anderen Mitgliedstaaten der Europäischen Union.

10.2.5. Auswirkungen der 12. AMG-Novelle im administrativen Bereich und Folgekosten

Der Fragebogen enthielt drei Fragen, die den Personaleinsatz und –aufwand sowie die Budgetplanung für 2005 betrafen.

93 % der Befragten der akademischen Institutionen gaben an, dass die Bestimmungen zur Pharmakovigilanz bezüglich der Meldungen von SUSAR's an Ethik-Kommissionen, die Prüfärzte und die Bundesoberbehörde zusätzlichen Personalaufwand erfordern. In der pharmazeutischen Industrie bejahten die Frage 82 %. Befragt nach der Einstellung von Personal zur Bewältigung administrativer oder organisatorischer Tätigkeiten gaben 40 % der in akademischen Institutionen Tätigen an, dass zusätzliches Personal eingestellt wird bzw. bereits wurde. Die Befragten in der pharmazeutischen Industrie verneinten hingegen zu 70 % diese Frage.

Einstellung von Personal zur Bewältigung administrativer Tätigkeiten	Antworten	
	akademische Institutionen	pharmazeutischen Industrie
ja	9 41 %	3 21 %
nein	11 50 %	10 71 %
derzeit nicht zu beurteilen	2 5 %	1 7 %
gesamt	22	14

Tab. 7: Einstellung von Personal in akademischen Institutionen und der pharmazeutischen Industrie aufgrund der Novelle

Nur wenige gaben die Qualifikation des zusätzlich eingestellten Personals an. Im Bereich der akademischen Institutionen wurden zweimal die Study Nurse genannt, zweimal der Begriff des Monitors/Sekretärs, die Industrie stellte einen Regulatory Manager ein.

Werden Personal eingestellt und Dienstleistungen eingekauft (s. Punkt 10.2.5.), so müssen auch die Budgets entsprechend angepasst werden. Dieser Punkt wurde mit Frage 7 erfragt.

Im Bereich der akademischen Institutionen gaben 18 % der Befragten an, das Budget für 2005 für den Bereich der Klinischen Prüfung im Vergleich zu den Vorjahren erhöht zu haben. Drei der Befragten gaben auch die prozentuale Erhöhung an. Die Werte liegen mit 50-70 %, 60 % und 100 % jedoch so hoch, dass sie nicht vertrauenswürdig erscheinen. Die pharmazeutische Industrie erhöhte bei 29 % der Befragten das Budget. Hier lagen die angegebenen prozentualen Erhöhungen bei 10, 3 und 5 Prozent, wobei in einem Fall als Begründung erhöhte Gebühren und eine gestiegene Versicherungsprämie angegeben wurden (Auswertung über den gesamten Rücklauf).

10.2.6. Verantwortliche Antragstellung

Die verantwortliche Antragstellung vor und nach In Kraft Treten der 12. AMG-Novelle bei der Bundesoberbehörde und den Ethik-Kommissionen sowohl bei den akademischen Institutionen als auch der pharmazeutischen Industrie sollte durch die Fragen 5 und 6 ergründet werden.

Während vor In Kraft Treten der 12. AMG-Novelle die Antragstellung, d. h. die Notifizierung der Klinischen Studie bei der Bundesoberbehörde in der pharmazeutischen Industrie überwiegend durch die Mitarbeiter der Abteilung

Klinische Forschung geschah, ist nach der Gesetzesnovelle ein deutlicher Wechsel dieser Tätigkeit in die Abteilung Regulatory Affairs erfolgt.

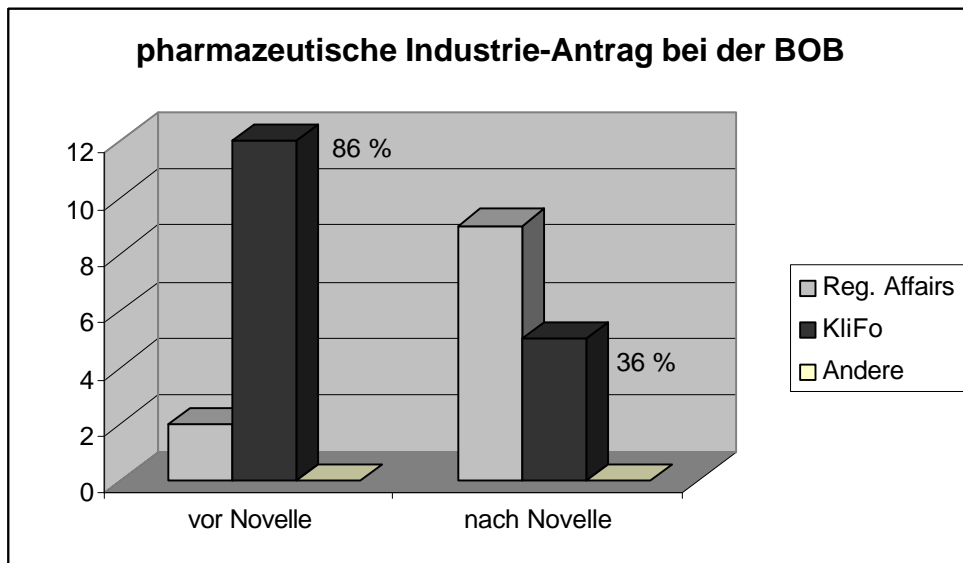


Abb. 7: verantwortliche Antragstellung bei der BOB durch die pharmazeutische Industrie

Die Antragstellung bei der Ethik-Kommission wird hingegen nach wie vor durch die Abteilung Klinische Forschung übernommen (86 % / 79 % vor und nach der Novelle, berücksichtigt ist der gesamte Rücklauf).

Auch bei den akademischen Institutionen zeigt sich, dass die Antragstellung bei der Bundesoberbehörde und der Ethik-Kommission durch die 12.-AMG-Novelle eine Veränderung erfahren hat. Stellten vor der Novelle den Notifizierungsantrag und den Antrag bei den Ethik-Kommissionen die Abteilungen zu 72 % selbst, wird die Leistung nach der Novelle nur noch zu 45 % bzw. 50 % von der Abteilung selbst erbracht. Gleichermäßen steigt der Anteil der externen Vergabe oder die Erbringung der Leistung durch andere, z. B. die pharmazeutische Industrie (Auswertung über den gesamten Rücklauf).

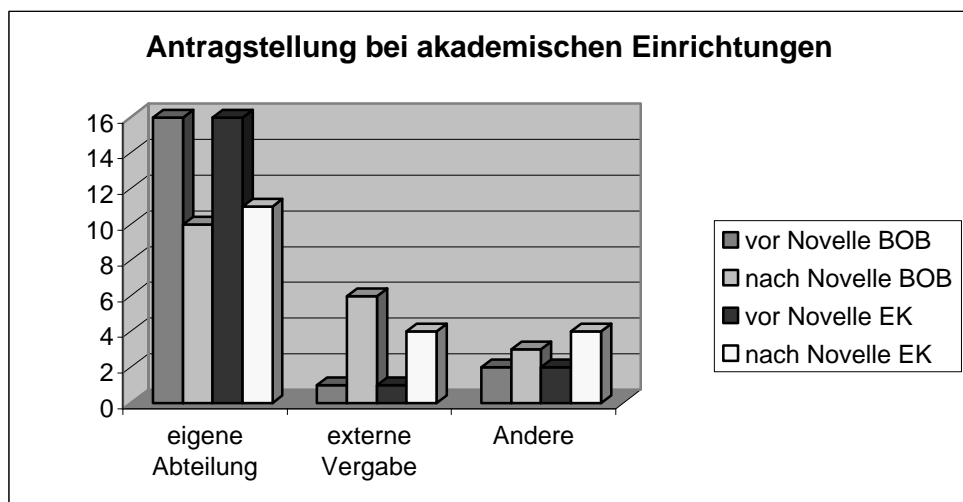


Abb. 8: Verantwortliche Antragstellung bei BOB und EK durch die akademischen Institutionen

10.2.7. Subjektive Beeinflussung der Arbeit und Erfahrungen mit den neuen Verfahren

Die persönliche Einschätzung, wie stark die 12.-AMG-Novelle die eigene Arbeit in Bezug auf die Durchführung Klinischer Prüfungen beeinflusst, wurde mit Frage 2 ermittelt. Während in den akademischen Institutionen 96 % der Befragten der Meinung sind, dass die Durchführung Klinischer Prüfungen sehr stark oder stark erschwert wird, sind in der pharmazeutischen Industrie 80 % dieser Auffassung. Immerhin sind 20 Prozent der Auffassung, dass ihre Arbeit durch die Einführung der neuen Gesetzgebung stark vereinfacht wird (Auswertung über den gesamten Rücklauf).

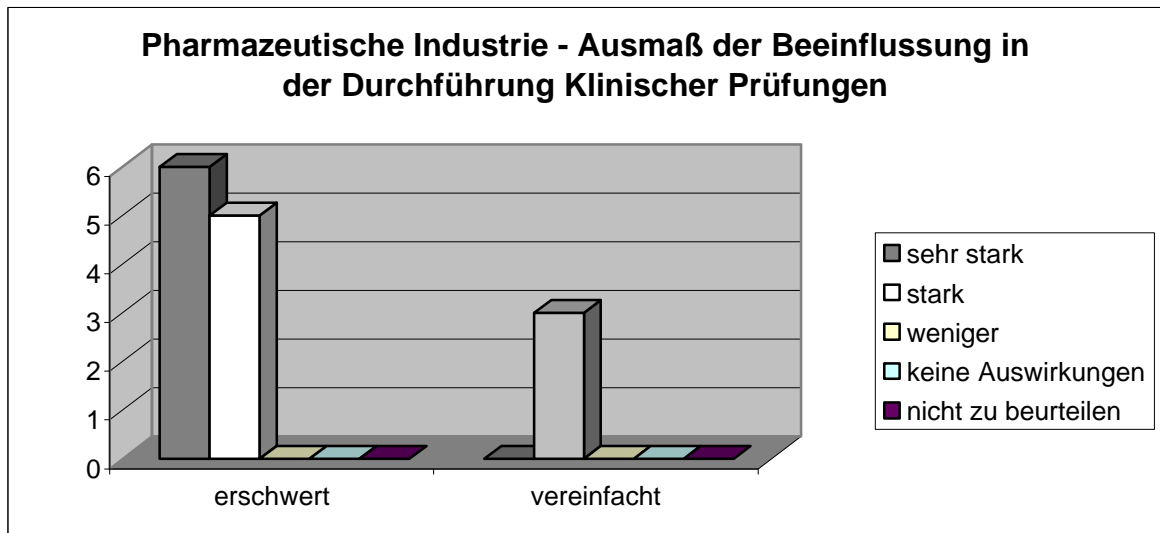


Abb. 9: Pharmazeutische Industrie - Ausmaß der Beeinflussung in der Durchführung Klinischer Prüfungen

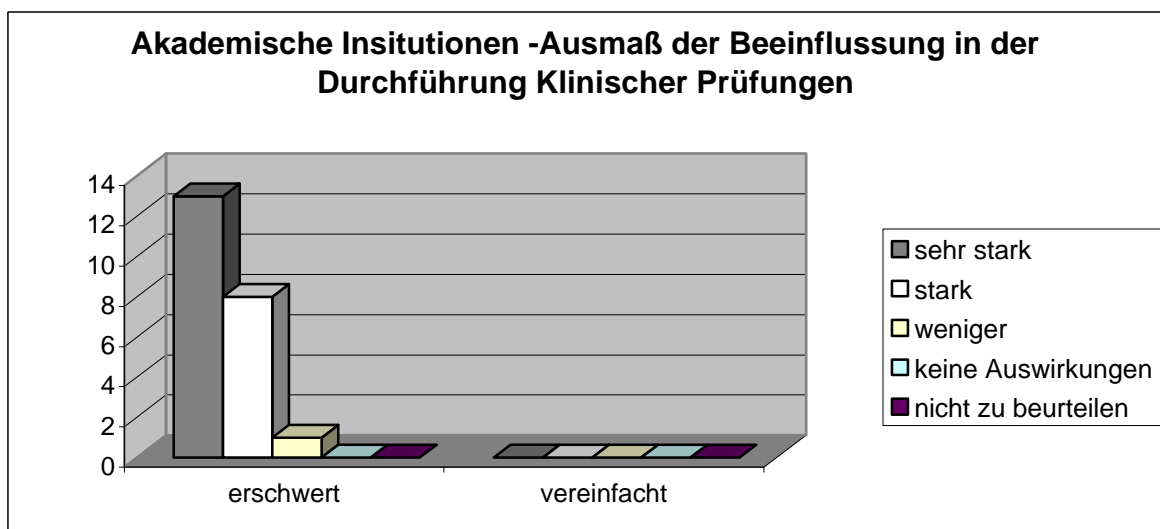


Abb. 10: Akademische Institutionen - Ausmaß der Beeinflussung in der Durchführung Klinischer Prüfungen

Befragt danach, ob bereits Erfahrungen in der Durchführung Klinischer Prüfungen nach der 12.-AMG-Novelle vorliegen, antworteten lediglich 36 % der Befragten der Pharmazeutischen Industrie mit „ja“ resp. 41 % der Befragten in akademischen

Institutionen. Dass dies 9 Monate nach In Kraft Treten der 12.-AMG-Novelle noch der Fall ist, hängt mit der Übergangsregelung nach § 138 AMG zusammen.

Von 9 akademischen Institutionen, die angaben, bereits Erfahrungen nach der Novelle gesammelt zu haben, äußerten sich 8 negativ. Die Mehrzahl beklagte den gestiegenen Aufwand, der dazu geführt hatte, dass Studien (noch) nicht initiiert werden konnten. Insbesondere wurde ausgeführt, dass Phase III Studien nur noch von Sponsor aus möglich seien, Investigator Initiated Trials (ITT) nicht mehr möglich seien, und dass die Sponsorfrage noch nicht geklärt sei. Ferner wurde beklagt, dass die an der Einrichtung ansässige Ethik-Kommission wegen längerer Bearbeitungszeiten nicht mehr zuständig sein könnte, und dass qualitätssichernde Maßnahmen durch die Novelle nicht zu erkennen seien. Dies deutet auf Unsicherheiten im Bereich der Neuerungen durch die Novelle hin, die teils auf mangelnde Information zurückzuführen sind.

5 Befragte der pharmazeutischen Industrie hatten bereits Erfahrungen mit der Novelle sammeln können. Bei ihnen fiel das Urteil deutlich differenzierter aus. In vier Fällen wurde sehr positiv aufgenommen, dass nur noch ein Votum einer Ethik-Kommission notwendig ist, und die Korrespondenz mit der votierenden Ethik-Kommission erfolgt. Positiv wurde die Kooperationsbereitschaft der Bundesoberbehörde in zwei Fällen beurteilt, die eine Genehmigung ohne Auflagen erteilte und die Fristen einhält (3 Stimmen). Die Begutachtung durch die Bundesoberbehörde, so urteilte ein Befragter, ist kritischer als bei den Behörden anderer Länder. Zwei Mal wurde negativ angemerkt, dass der Aufwand für die Durchführung Klinischer Prüfungen gestiegen sei (Auswertung über den gesamten Rücklauf).

10.2.8. Verlauf von Genehmigungsverfahren nach Studientypen-objektive Erfahrungen mit den neuen Verfahren

Ein großer Teil des Fragebogens beschäftigte sich mit der Anzahl der eingereichten Anträge pro Phase, den Formmängeln, den Mängelrügen und der Bearbeitungs- und Genehmigungszeit. Die Auswertung zeigt, dass die pharmazeutische Industrie mehr als doppelt so viele Anträge für die Phase II und mehr als drei mal so viele Anträge für die Phase III gestellt hat. Das Bild kehrt sich um, wenn man die Anzahl der Formmängel betrachtet. Diese liegen in den akademischen Institutionen bei 144 % für Phase II Studien und bei 90 % für Phase III Studien, jeweils bezogen auf die Anzahl der eingereichten Anträge pro Phase, die als 100 % gesetzt wurden. In der pharmazeutischen Industrie betragen die Werte 9 und 7 Prozent. Die Anzahl der Mängelrügen beträgt bei den akademischen Institutionen 44 und 20 Prozent, bei der pharmazeutischen Industrie 9, rsp. 5 Prozent. Entsprechend länger dauert es auch, bis die akademischen Institutionen die Mängelrüge erhalten. Die durchschnittliche Zeit bis zur Mängelrüge liegt mit 60 und 90 Tagen für Phase II bzw. Phase III Studien über der gesetzlichen Frist für die Erstellung der Mängelrüge für Prüfartzneimittel, die keinen Anspruch auf eine verlängerte Bearbeitungszeit haben. Dass die Fristüberschreitung in keinem Fall kommentiert wurde, mag einerseits auf die Unkenntnis der gesetzlichen Frist zurückzuführen sein oder auf eine ungenaue rückwirkende Betrachtung der Zeiträume.

Die Industrie erhält die Mängelrüge nach durchschnittlich 30 Tagen.

Akademische Einrichtungen	Phase I Studien	Phase II Studien	Phase III Studien	Phase IV Studien
Anzahl eingereicherter Anträge	4	9	10	1
mittlere Anzahl mitgeteilter Formmängel	2	13	9	7
mittlere Anzahl der Mängelrügen		4	2	
durchschnittliche Zeit bis zur Mängelrüge		90 Tage	60 Tage	
durchschnittlich benötigte Zeit zur Beantwortung der Mängelrügen		10 Tage	15 Tage	
durchschnittliche Gesamtzeit bis zur Genehmigung	33 Tage		36 Tage	

Tab. 8: Akademische Institutionen - Anträge, Mängel und Genehmigungszeiten

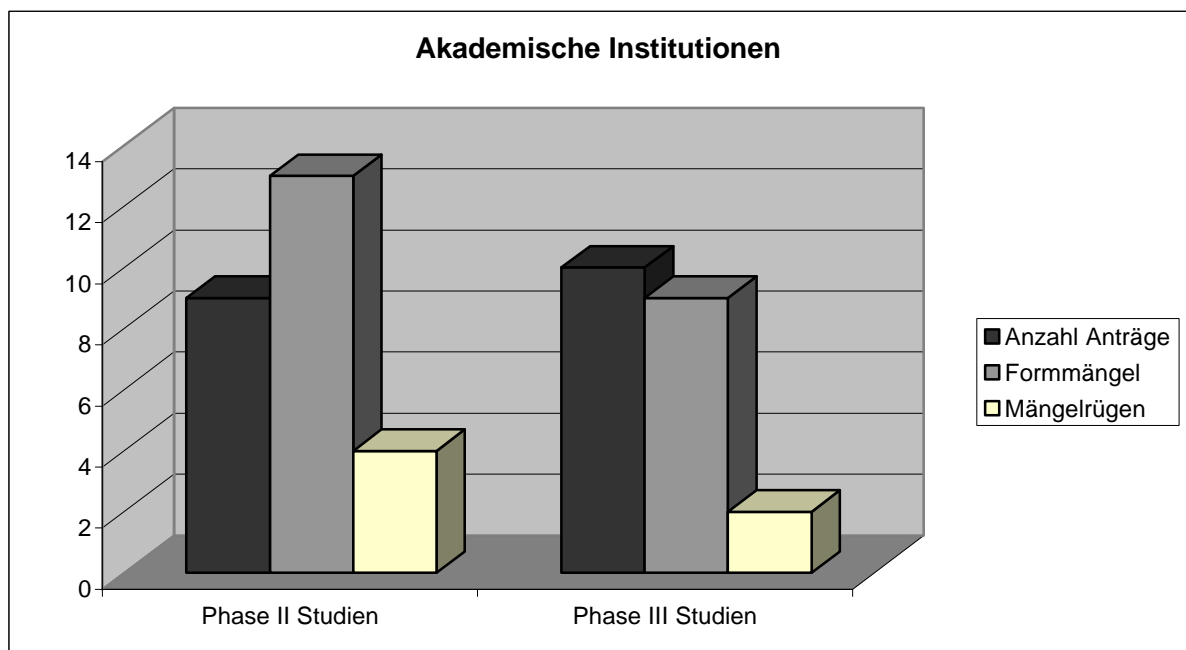


Abb. 11: Akademische Institutionen - Formmängel und Mängelrügen bezogen auf die Anzahl der Anträge

Pharmazeutische Industrie	Phase I Studien	Phase II Studien	Phase III Studien	Phase IV Studien
Anzahl eingereichter Anträge	3	22	42	3
mittlere Anzahl mitgeteilter Formmängel (n=)	2	2	3	1
mittlere Anzahl der Mängelrügen		2	2	
durchschnittliche Zeit bis zur Mängelrüge		28	32	
durchschnittlich benötigte Zeit zur Beantwortung der Mängelrügen		16	24	
durchschnittliche Gesamtzeit bis zur Genehmigung	44	49	57	40

Tab. 9: Pharmazeutische Industrie - Anträge, Mängel und Genehmigungszeiten

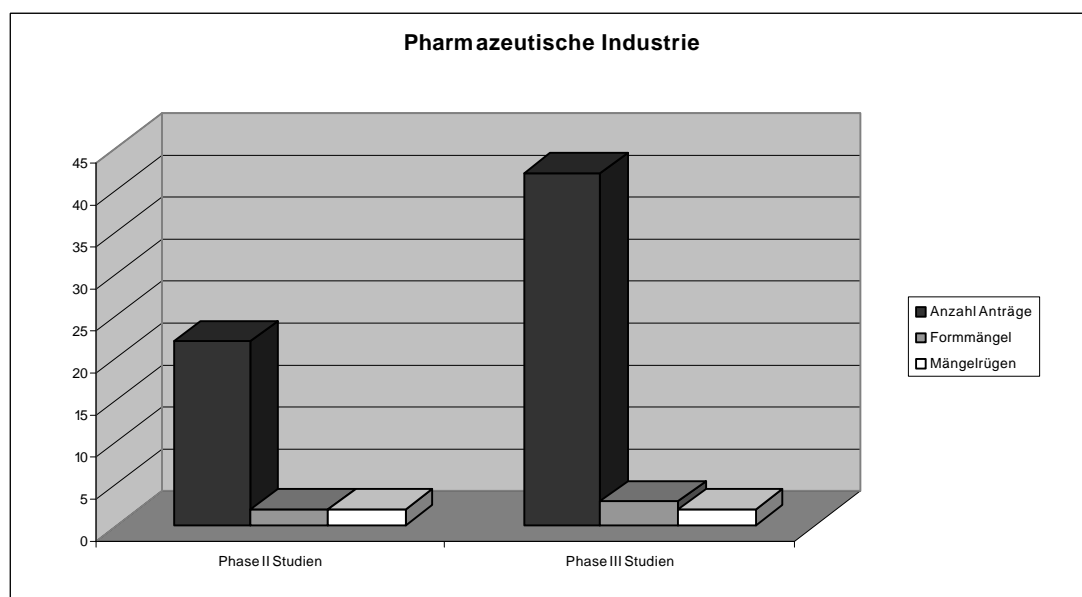


Abb. 12: Pharmazeutische Industrie - Formmängel und Mängelrügen bezogen auf die Anzahl der Anträge

Bei der pharmazeutischen Industrie ist die gesetzliche Frist zur Erstellung der Mängelrügen und der Genehmigung durch die Bundesoberbehörde eingehalten worden, allerdings unter maximaler Ausschöpfung der Fristen. Lediglich eine Firma kommentierte, dass erst auf Nachfrage sechs Wochen nach Stellung des Antrages durch die Bundesoberbehörde mitgeteilt wurde, dass ein Formmangel (Fehlen der

Lebensläufe) vorliegt. Erst nach Beseitigung des Formmangels begann die Bearbeitungsfrist durch die Behörde.

Bei Frage 15 sollte angegeben werden, worauf sich die Formmängel bezogen. Die Auswertung der Formmängel bei den akademischen Institutionen und der pharmazeutischen Industrie zeigt keine Ausprägung eines bestimmten Formmangels.

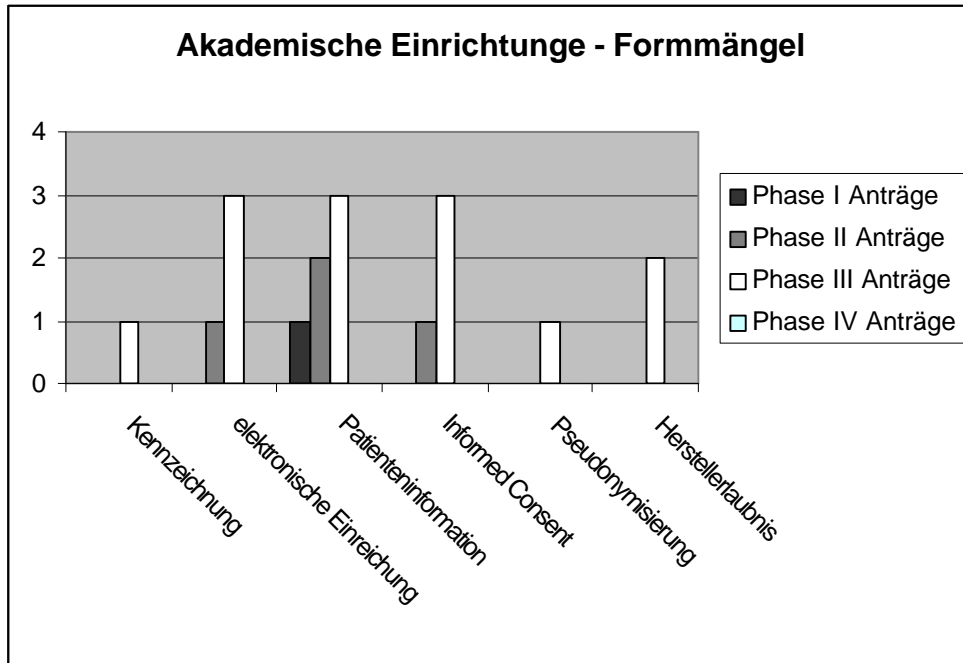


Abb. 13: Akademische Institutionen - Formmängel

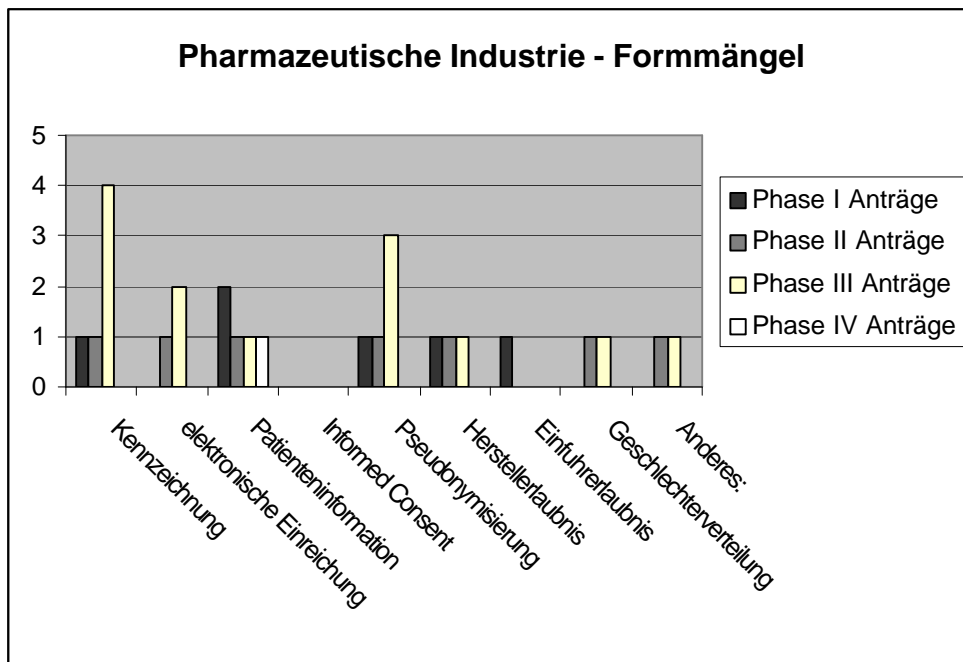


Abb. 14: Pharmazeutische Industrie - Formmängel

Dies gilt in gleicher Weise für die Mängelrügen. Auffällig ist hier, dass es im Bereich der akademischen Institutionen keine Mängel zu Qualität und Präklinik gab. Im

Zusammenhang mit der Beantwortung der Frage 9, ob ein IMPD selbst erstellt werden könne, auf die 86 % der akademischen Institutionen mit „nein“ antworteten, kann dies möglicherweise auf eine gute Zuarbeit durch die pharmazeutische Industrie deuten. Möglich ist aber auch, dass die Anträge akademischer Institutionen sich auf bekannte Stoffe bezogen und von der Möglichkeit des vereinfachten IMPD Gebrauch gemacht werden konnte. In der pharmazeutischen Industrie können etwa die Hälfte der Unternehmen das IMPD selbst erstellen.

Bei Verknüpfung der Frage, ob Erfahrungen in der Durchführung Klinischer Prüfungen nach neuem Recht vorliegen mit der Anzahl der gestellten Anträge, zeigt sich, dass insbesondere in der pharmazeutischen Industrie viele Anträge von relativ wenigen Betrieben gestellt werden. Demnach stellt jeder, der Erfahrungen hat, 14 Anträge. Bei den akademischen Institutionen ist Anzahl der Studien insgesamt, niedriger, der Quotient beträgt hier 3.

10.2.9. Durchführung behördlicher Inspektionen

Die Durchführung behördlicher Inspektionen wird sowohl bei den akademischen Institutionen als auch der pharmazeutischen Industrie als überwiegend positiv empfunden. Dabei kommt zum Tragen, dass Inspektionen/Audits im Bereich der Klinischen Prüfung etabliert sind. Sowohl die akademischen Institutionen als auch die pharmazeutische Industrie sieht einen positiven Effekt auf die Datenqualität und wird sich auf die Inspektionen entsprechend vorbereiten. Lediglich für einen Befragten der akademischen Institutionen stellte die Durchführung behördlicher Inspektionen einen Grund dar auf die Teilnahme an einer Klinischen Prüfung zu verzichten, ein anderer kommentierte, dass die Entscheidung zur Teilnahme deutlich erschwert würde, auch wenn Audits bekannt seien.

10.2.10. Zusammenarbeit mit der Industrie/Headquarters

Wie die Zusammenarbeit mit der Industrie oder den Headquarters bei der IMPD-Erstellung aussieht, war das Ziel der Frage 10.

Die akademischen Institutionen gaben zu 41 % an, dass sie benötigte Informationen nur schleppend und auf Nachfrage erhielten. Weitere 14 % gaben an, die Informationen in nicht aufbereiteter Form zu erhalten.

Die deutschen Niederlassungen international tätiger Unternehmen gaben an, die benötigten Informationen zügig zu erhalten (67 %).

10.2.11. Schwierigkeiten/Bemerkungen

In dem Feld „Bemerkungen/Schwierigkeiten, die in dem Fragebogen nicht erwähnt werden“ führten Vertreter der akademischen Institutionen in vier Fällen aus, dass die Politik bewusst die Sonderrolle der Therapieoptimierungsstudien/Investigator Initiated Trials nicht berücksichtigt habe. Sie seien damit komplett verdrängt worden. Dies führe dazu, dass nur von der Industrie gewollte und initiierte Studien durchgeführt würden, was zu einer „erheblichem Bias mit entsprechenden Implikationen“ führe. Ein Befragter führte aus, dass die neue Gesetzgebung zu einer „Zerschlagung der weltweit führenden deutschen und französischen Lymphomstudiengruppen“ geführt habe.

Einer der Interviewten beklagte den „Formularkrieg“ der Ethik-Kommissionen und lobte die Effizienz und Kooperation der Bundesoberbehörde.

Eine im Bereich Onkologie tätige Firma beklagte ebenfalls, dass Therapieoptimierungsstudien aufgrund des gestiegenen Aufwandes und der Kosten nicht mehr initiiert werden.

10. Diskussion

11.1. Methodik

Zur Untersuchung der Frage, wie sich die 12. AMG-Novelle auf die Klinische Prüfung in Deutschland bei den akademischen Institutionen und der pharmazeutischen Industrie auswirkt, wurde das Hilfsmittel des Fragebogens eingesetzt. Dieser konnte aufgrund der zur Verfügung stehenden Zeit nicht auf Validität und Reliabilität hin untersucht werden. Aus dem gleichen Grund konnte auch keine Untersuchung zur Grundgesamtheit und der Merkmalsverteilung der Stichprobe innerhalb der Grundgesamtheit durchgeführt werden, so dass die Verfahren der Statistik nicht zur Anwendung kommen können. Valide statistisch abgesicherte Aussagen können die Ergebnisse dieser Umfrage daher nicht liefern, wohl aber eine Tendenz zu einem frühem Zeitpunkt nach Implementierung der Gesetzesnovelle widerspiegeln.

Der Rücklauf war mit 17 % gering, aber innerhalb des aus vergleichbaren Untersuchungen der Marktforschung bekannten Bereiches. Eine längere Bearbeitungszeit als die gewährten 14 Tage waren aus Gründen der zur Verfügung stehenden Bearbeitungszeit für die Fragestellung nicht möglich und wahrscheinlich auch nicht sinnvoll. Gerade die Bögen der akademischen Institutionen zeigen, dass die Erfahrungen mit Klinischen Prüfungen 9 Monate nach Implementierung des Gesetzes noch sehr begrenzt sind, wahrscheinlich wohl auch, da von der Übergangsregelung nach § 138 AMG Gebrauch gemacht wird.

Wie zu erwarten war, sind alle Freitextfelder nur selten ausgefüllt worden. Ein Themenkomplex, der im Vorfeld der Gesetzgebung immer wieder kritisiert worden war, war die GMP-gerechte Herstellung und die Einfuhr von Prüfmedikation aus Drittländern, war im Bogen bewusst nicht angesprochen worden, wurde aber auch in keinem einzigen Fall durch die Betroffenen erwähnt.

11.2. Auswirkungen auf die pharmazeutische Industrie

Die Ergebnisse zeigen, dass die pharmazeutische Industrie die neuen Bestimmungen der 12.-AMG-Novelle und der GCP-V gut umsetzen können. Die Unternehmen können insbesondere auf Erfahrungen aus dem Bereich Arzneimittelzulassung zurückgreifen, der in den letzten Jahren durch die Verpflichtung zur Einreichung eines Common Technical Document eine grundlegende Revision erfahren hat. Die Antragstellung zur Genehmigung einer klinischen Prüfung nimmt nun nicht mehr allein die Abteilung Klinische Forschung vor, sondern geht mit in den Verantwortungsbereich Regulatory Affairs über, da diese Abteilung über Erfahrungen im internationalen Antragswesen, der Dokumentenstruktur und -verwaltung, der Verfolgung von Fristen und der Kommunikation mit verschiedenen Behörden verfügt (Abb. 7). Gerade aufgrund der Erfahrungen der Vergangenheit lobt die pharmazeutische Industrie die Effizienz und Kooperation der Bundesoberbehörde. Die Befürchtungen, die während der Konzeptionsphase der Novelle bestanden, dass Fristen zur Erteilung der Genehmigung nicht eingehalten würden, sind nicht eingetreten. Die durchschnittliche Zeit bis zur Genehmigung liegt bei 48 Tagen. Allerdings scheint es, dass eine hohe Zahl an (Form-)Mängeln die Zeit bis zur Erstellung eines Mängelbescheides erhöht, der bei den Anträgen der akademischen Institutionen erst nach durchschnittlich 75 Tagen eingeht. Auffällig ist die geringe Zahl an Formmängeln bezogen auf die Anzahl der gestellten Anträge von Seiten der Industrie im Vergleich zu denen der akademischen Institutionen.

Die Antworten der pharmazeutischen Industrie zeigen, dass mit in Kraft Treten der Novellierungen, Erwartungen an die Arbeitserleichterung verbunden sind.

Insgesamt jedoch, sind die Genehmigungszeiten noch recht lang. Während in Deutschland die Genehmigungszeit von 30 Tagen durch die Behörde voll

ausgeschöpft wird, wie die Ergebnisse dieser Umfrage zeigen, erteilt die Behörde in England etwa 11 bis 14 Tage nach Validierung die Genehmigung zum Start einer Klinischen Prüfung der frühen Phase. Neben der engen Auslegung und Ausnutzung der gesetzlichen Vorgaben bei der Vollständigkeitsprüfung und Genehmigung durch die Bundesoberbehörde ist hierfür sicherlich auch die unbefriedigende Stellensituation in der Behörde verantwortlich. Von 29 vorgesehenen Stellen für diese neue Aufgabe waren im Januar nur 16 besetzt. Daher können die positiven Pläne der Bundesoberbehörde zur Beschleunigung des Prozesses derzeit nur begrenzt umgesetzt werden. Die Umgestaltung der Bundesoberbehörde in die Deutsche Arzneimittel- und Medizinprodukteagentur (DAMA) und die damit verbundene Neuausrichtung in Richtung einer Kundenorientiertheit muss auch für den Bereich der Klinischen Prüfung so ausgestaltet werden, dass Deutschland im europäischen Verbund konkurrenzfähig ist.

11.3. Auswirkungen auf die akademischen Institutionen

Schon im Vorfeld der Gesetzgebung wurde die Erschwerung nicht-kommerzieller klinischer Prüfungen immer wieder thematisiert und Ausnahmebestimmungen für diese Art der Studien gefordert. Nach Schwarz (13) werden „wissenschaftsgesteuerte „Investigator Initiated Trials (ITT's) aufgrund der komplexen Prüfvoraussetzungen und bürokratischer Genehmigungsverfahren...ohne professionelle Unterstützung durch die pharmazeutische Industrie oder CRO's faktisch nicht mehr durchführbar sein“. Betrachtet man die Anzahl der Anträge, die in den vergangenen neun Monaten nach neuem Recht gestellt worden sind und die Zahl der Prüfungen in den vergangenen Jahren, so stellt man einen Trend fest, dass im Jahr 2005 deutlich mehr Zentren nur noch 1-2 Klinische Prüfungen durchführen werden, während die Anzahl der Zentren, die mehr als 10 klinische Prüfungen pro Jahr durchführen, deutlich abnimmt. Dieser Trend ist in der pharmazeutischen Industrie nicht so deutlich ausgeprägt. Die objektiven Daten werden unterstützt durch die persönliche Einschätzung, wie die neue Gesetzgebung die Arbeit in Bezug auf die Durchführung Klinischer Prüfungen beeinflusst. Während die akademischen Institutionen zu 90 % angaben, dass die Durchführung Klinischer Prüfungen sehr stark oder stark erschwert werde, sahen die Vertreter der Industrie teilweise eine Vereinfachung ihrer Arbeit. Im Bereich der akademischen Institutionen wird mehr Personal zur Bewältigung zusätzlicher administrativer Tätigkeiten eingestellt als in der Industrie.

Die Bedingungen für die Durchführung Klinischer Studien im Vergleich mit europäischen Nachbarstaaten werden von akademischer Seite für wesentlich schlechter eingestuft als von Vertretern der Industrie. Die neuen Bestimmungen zur Durchführung nicht-kommerzieller Studien können die Beantwortung dieser Frage negativ beeinflusst haben. Doch den Rahmen für die nicht-kommerzielle Forschung gibt RL 2001/20/EG für alle Mitgliedstaaten vor.

Sie berücksichtigt unter Punkt 14 sogar die besondere Stellung der nichtkommerziellen klinischen Prüfung und schafft die Möglichkeit einer vereinfachten Kennzeichnung ohne aber im weiteren auf die Sonderrolle der ITT'S einzugehen. Die Richtlinie 2005/28/EG der Kommission vom 8. April 2005 „zur Festlegung von Grundsätzen und ausführlichen Leitlinien der guten klinischen Praxis für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate sowie von Anforderungen für die Erteilung einer Genehmigung zur Herstellung oder Einfuhr solcher Produkte“ (24) ist eine erste Reaktion auf Schwierigkeiten, die sich aus RL 2001/20/EG ergeben haben. Unter dem Punkt „Erwägung nachstehender Gründe“ führt RL 2005/28/EG unter Punkt 11 aus, dass die nicht-kommerziellen Klinischen Prüfungen einen hohen Nutzen für die betroffenen Patienten haben können. Falls Prüfungen mit zugelassenen Medikamenten durchgeführt werden, sollen Anforderungen im Hinblick auf die Herstellung oder Einfuhr, die von diesen

Medikamenten bereits erfüllt werden, berücksichtigt werden. Die Mitgliedstaaten sollen in Fällen, in denen Einzelheiten der Guten Klinischen Praxis unnötig oder durch andere Maßnahmen sichergestellt sind, die Einhaltung des Patientenschutzes und seiner Rechte sicherstellen. Die Bestimmungen der Richtlinien müssen bis zum 26. Januar 2006 umgesetzt werden. Durch die neue Richtlinie wird der nationalen Legislative Handlungsspielraum für die GCP-gerechte Durchführung nichtkommerzieller klinischer Prüfungen gegeben. Ziel kann und darf es nicht sein, die nichtkommerzielle Prüfung von den Bestimmungen der Guten Klinischen Praxis auszunehmen, wie dies Freund forderte:

„Die weitestgehende Forderung wäre, die Therapieoptimierungsstudien völlig aus dem Arzneimittelgesetz herauszunehmen. Dies wäre wünschenswert, da wahrscheinlich nur so der bisher vorhandene Spielraum erhalten bleibt. Sollte sich dies nicht realisieren lassen, wäre eine mögliche Kompromisslinie eine Definition einer Sonderstellung für die Therapieoptimierungsstudien mit den Eckpunkten: Abmilderung der GCP-Richtlinien für Therapieoptimierungsstudien, Ausnahme von der Genehmigungspflicht und Ausnahme von der Versicherungspflicht im Falle der Verwendung von zugelassenen Medikamenten.“
(<http://www.dgho.de/aktuell/rs0103a.htm#12.%20Novelle%20des>)

11.3. Lösungsansätze

Fest verankert ist in den ICH-GCP-Leitlinien (CPMP/ICH135/95) der Schutz der Rechte, der Sicherheit und das Wohlergehen des Teilnehmers an Klinischen Prüfungen. Ferner soll die Glaubwürdigkeit der Ergebnisse gewährleistet werden durch Einhaltung wissenschaftlicher Qualitätsanforderungen an Planung, Durchführung, Aufzeichnung und Berichterstattung. Elemente dazu sind die Anhörung einer Ethik-Kommission, Form und Inhalt der Aufklärung, Einholung einer Probanden-/Patienteneinwilligung, Abgrenzung der Verantwortlichkeiten, Umgang mit Daten, biometrische Anforderungen an die Studienplanung, Durchführung und Auswertung sowie Normen und Vorgehensweisen zur Qualitätssicherung (12).

Die GCP-Grundsätze müssen für alle Studien gelten, egal ob sie Eingang in Zulassungsverfahren finden oder durch Publikation in den Fachkreisen zur Etablierung neuer Therapiestandards führen. Im Wohl aller Teilnehmer ist es, wenn alle Klinischen Prüfungen zentral erfasst werden (EudraCT-Database), damit existierende Ergebnisse berücksichtigt und einbezogen werden können, wenn Informationen über den Ausgang einer Prüfung vorliegen und eingefordert werden können, wenn Probanden/Patienten versichert sind und wenn die Planung einer Studie so angelegt ist, dass eine biometrische sinnvolle Auswertung erfolgen kann.

Auf der anderen Seite sollen die Regularien nicht dazu führen, dass rein wissenschaftsgesteuerte Klinische Forschung nicht mehr stattfinden kann. Hier müssen Wege gefunden werden, wie der therapeutisch tätige Arzt und Forscher von administrativen Tätigkeiten entbunden werden kann und schließlich auch, wer die entstehenden Kosten trägt.

Eine Maßnahme ist die Etablierung und weitere Förderung von Koordinierungszentren für Klinische Studien (KKS).

Mit der Förderung von "*Koordinierungszentren für Klinische Studien*" beabsichtigt das BMBF, einen substanziellen Beitrag zur Verbesserung der praxisnahen klinischen Forschung an Hochschulen zu leisten. Gegenstand der Maßnahme ist es, an ausgewählten medizinischen Fakultäten eine strukturelle Basis in der Form übergreifend wirkender Koordinierungszentren zu schaffen, die die Initiierung und effiziente Durchführung von multizentrischen klinischen Studien auf internationalem Qualitätsniveau unterstützen. Aufgaben der Koordinierungszentren sind:

- Unterstützung klinischer Forscher bei der Planung, Durchführung und
- Auswertung multizentrischer klinischer Studien
- Betreuung von Studien im Auftrag Dritter
- Qualitätssicherung

- Aus-/ Weiterbildung und Nachwuchsförderung
- Entwicklung eigenständiger wissenschaftlicher Konzepte
- Stimulierung fächer- und einrichtungsübergreifender Kooperationen (Study Groups, Workshops, Kolloquien, u.a.)
- Pädiatrische Module an 5 KKS: Steigerung der Arzneimittelsicherheit und Optimierung der Arzneimitteltherapie bei Kindern (26).

Auch CRO-ähnliche non-profit Organisationen, wie das Dokumentationsprojekt des Kompetenznetzes „Maligne Lymphome“, können dazu beitragen, dass die Anforderungen des AMG und der GCP-V erfüllt werden können. Professor Hallek, Sprecher des Kompetenzzentrums, führt dazu aus: „Ich glaube, das Kompetenznetz hat entscheidend dazu beigetragen, dass eine Struktur entwickelt wurde, welche die erhöhten Anforderungen an das Datenmonitoring in unseren Studien nach der AMG-Novelle gewährleistet. Hier wird es möglich sein, nach GCP-Richtlinien zu dokumentieren und auch Zentren zu monitoren, was ohne das Dokumentationsprojekt kaum möglich wäre. Dieses Projekt ist ein Beispiel dafür, dass durch den Zusammenschluss der Studiengruppen die Qualität der Studien gesteigert werden kann, ohne die finanzielle Leistungsfähigkeit einzelner Studiengruppen zu überfordern.... Viele Aspekte der AMG-Novelle halte ich jedoch für leistbar. In den Lymphom-Studien haben wir eigentlich schon sehr gute Strukturen aufgebaut, um verschiedene regulatorische Anforderungen zu erfüllen. Zum Beispiel sind die Dokumentationsbögen nach bestimmten Standards erstellt. Da gibt es nur wenige Hürden, die wir nicht nehmen könnten.“ (Newsletter Nr. 9, Februar 2005).

Bei Studien, in denen die pharmazeutische Industrie nicht als Sponsor auftritt, sondern die Verantwortung für die Durchführung beim prüfenden Arzt verbleibt, können die Industrie oder auch Stiftungen und andere Organisationen als „Förderer“ auftreten. Eine Förderung kann einerseits die finanzielle Unterstützung, Bereitstellung von Sachmitteln und/oder Prüfärzneimitteln beinhalten, andererseits können aber auch Leistungen im Bereich der Studiendokumentation oder der verschiedenen Genehmigungsverfahren eingebracht werden. Wichtig sind in diesem Zusammenhang die Verträge zur Verantwortungsabgrenzung (9). Diese Möglichkeiten der Förderungen sollten bei der Aktivierung von ITT's ebenfalls bedacht werden.

Schließlich sollten die Kostenträger als die Nutznießer von der nicht-kommerziellen Therapieforschung mit eingebunden werden. Beispiele, bei denen Therapieoptimierungsstudien zu hohen Einsparvolumina geführt haben, nennt Professor Hallek ebenfalls: die überflüssige Verwendung der Hochdosistherapie bei der Behandlung des Mamma-Ca und das Weglassen von Interferon alpha bei CLL. Das Urteil des Bundessozialgerichtes, dass der jeweilige Sponsor grundsätzlich alle anfallenden Kosten der stationären Behandlung zu tragen hätte, weist hier in die falsche Richtung und könnte eine Abwanderung klinischer Prüfungen der Phase I-III aus den Kliniken einerseits und aus Deutschland andererseits begünstigen. Hier soll im Rahmen des 14. Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes (14. AMG-Novelle) zusätzlich durch entsprechende Änderungen des Krankenhausentgeltgesetzes und der Bundespflegesatzverordnung eine Klarstellung dahingehend erfolgen, dass bei klinischen Studien mit Arzneimitteln der Versorgungsanteil durch die gesetzliche Krankenversicherung finanziert wird.

Übernimmt ein Arzt die Sponsorfunktion, so verbleibt das Haftungsrisiko bei ihm. Es kann sicherlich nicht in allen Fällen auf die Institution (Klinik) abgewälzt werden. In diesem Bereich müssen Lösungen erarbeitet werden.

Im Bereich des Antragswesens ergab die Umfrage, dass die Zusammenarbeit mit den Ethik-Kommissionen noch nicht reibungslos verläuft. Zwar wird begrüßt, dass die Korrespondenz nur noch mit einer, der votierenden Ethik-Kommission, notwendig ist, dennoch müssen alle beteiligten Kommissionen die Unterlagen erhalten. Da weder die Zusammensetzung noch die Verfahrensweisen der Ethik-Kommissionen bundeseinheitlich geregelt sind, unterscheiden sich die Vorgaben der Kommissionen zum Teil erheblich. Sinnvoll ist hier die Erarbeitung eines gemeinsamen Antragformularsatzes, wie es der Arbeitskreis medizinischer Ethik-Kommissionen vorsieht, die Etablierung eines Verfahrens zur Konsensbildung und ein harmonisiertes Vorgehen bei SUSAR-Meldungen. Anlässlich der Sommertagung des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen im Juni 2005 wurden bereits einige Beschlüsse gefasst, die der Vereinheitlichung der Genehmigungsverfahren bei Klinischen Prüfungen dienen sollen. Denkbar ist auch, dass sich ausgewählte Ethik-Kommissionen mit speziellen Fragestellungen beschäftigen. Dadurch kann eine Verkürzung der Bearbeitungszeiten erreicht werden.

Ethik-Kommissionen und die zuständigen Behörden haben durch die GCP-V einen klaren Prüfauftrag mit expliziten Fristenregelungen erhalten. Diese tragen zu einer Rechtssicherheit bei, die es bisher in einem solchen Rahmen nicht gegeben hat. Die Durchführung multizentrischer Prüfungen wird dadurch erleichtert, dass die Kommunikation mit nur noch einer Ethik-Kommission notwendig ist. Zur Beschleunigung des Verfahrens ist eine parallele Antragstellung bei den Ethik-Kommissionen und den Bundesoberbehörden vorgesehen. Inwieweit sich die Verfahren parallel abwickeln lassen, wird die Praxis zeigen müssen.

Ein weiterer positiver Aspekt ist, dass die Informationswege national und im Rahmen der Europäischen Union klar vorgegeben sind. Dies stellt die umfassende Information aller Beteiligten sicher und erhöht die Transparenz. Dazu tragen die Einrichtung der EudraCT Datenbank und der EudraVigilanz-Datenbank in entscheidendem Umfang bei. Allerdings sollten die Bedingungen für die Übermittlung der Daten nicht so gestaltet werden, dass nur wenige Spezialisten diese Meldungen kostenpflichtig übermitteln können.

Mit Inkrafttreten der 12. AMG-Novelle und der GCP-V fokussieren die neuen gesetzlichen Begriffsbestimmungen im Bereich der Pharmakovigilanz nur auf dem Prüf- bzw. Vergleichspräparat. Nebenwirkungen, die der Begleitmedikation zuzuordnen sind, fallen nicht wie bisher, unter die Meldeverpflichtung. In Prüfungen mit zugelassenen Medikamenten sollte sich die Zahl der Meldungen aufgrund der Einführung der Bedingung „unerwartet“ und der Verknüpfung mit der Bedingung „schwer“ verringern (18).

Erstmals ist in Deutschland durch die Bestimmungen nach § 42 Abs. 3 AMG und § 13 GCP-V festgelegt, dass der Sponsor der arzneimittelrechtlich zuständigen Ethik-Kommission SUSAR-Meldungen zu übermitteln hat. Um der Ethik-Kommission und den Prüfarzten die Beurteilung der Sicherheit der Studienteilnehmer und die Durchführung der Prüfung gemäß unverändertem Protokoll zu erleichtern, kann es hilfreich sein, vierteljährliche kommentierte Zusammenfassungen in Form eines „line-listings“ zur Verfügung zu stellen, damit mögliche sicherheitsrelevante Änderungen einfacher und besser erkannt werden können. Dieser Ansatz wird bereits von einigen Firmen realisiert.

Schwarz listet unter dem Übergriff „Definitionen und Terminologie – unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ (13) etwa 40 verschiedene internationale und nationale Definitionen auf. Eine solche Vielfalt verbunden mit unterschiedlichen Meldeverpflichtungen kann nicht zur Arzneimittelsicherheit beitragen.

Gerade in dem wichtigen Bereich der Pharmakovigilanz sollte eine nationale Bekanntmachung im Sinne einer Verfahrensanweisung Definitionen und notwendige Handlungen vorgeben, die alle nationalen und europäischen Meldeverpflichtungen einschließt.

12. Schlussfolgerung und Ausblick

Trotz aller Punkte, die eine Anpassung bestehender Abläufe und erhöhten Arbeitsaufwand mit sich bringen, dürfen die positiven Aspekte der GCP-Richtlinie und deren Umsetzung in nationales Recht nicht außer Acht gelassen werden. Dazu gehört vor allem eine Verbesserung des Schutzes der Prüfungsteilnehmer. Hier wurden insbesondere zum Punkt Aufklärung und Einwilligung nicht einwilligungsfähiger Patienten, der Probandenversicherung sowie den Einbezug von Kindern und Jugendlichen differenzierte Regelungen getroffen. Gerade letzteres soll langfristig die Risiken des Einsatzes nicht oder unzureichend geprüfter Arzneimittel bei Kindern reduzieren, insbesondere im Kontext mit anderen Bestimmungen, wie des Vorschlags für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92 des Rates, der Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004.

Die 12. AMG-Novelle hat die Voraussetzungen für klinische Studien mit Kindern verbessert. Wie bisher dürfen nur kranke Kinder an klinischen Therapiestudien teilnehmen. Eine Ausnahme bilden nur Untersuchungen zur Prävention oder Diagnostik. Die Behandlung muss geeignet sein, das Leben des Kindes zu retten, seine Gesundheit wiederherzustellen oder Leiden zu vermindern (§ 41, Abs. 2 AMG). Neu ist die Zulässigkeit des Gruppennutzens (§ 41, Abs. 2 Satz 2a). Dies bedeutet, dass die Studienteilnahme nicht mehr zwingend mit dem alleinigen, direkten Nutzen für das betroffene Kind begründet werden muss. Sie ist auch erlaubt, wenn die gesamte Gruppe der Kinder, die an der gleichen Krankheit leidet, einen direkten Nutzen von der klinischen Prüfung hat. Dies ermöglicht auch vergleichende Studien.

Die Durchführung klinischer Prüfungen unter standardisierten Bedingungen, wie sie GCP darstellt, führt zu einer besseren Daten- und Studienqualität, vermeidet Doppelprüfungen und stellt letztendlich einen umfassenden Patienten- und Probandenschutz dar.

In der pharmazeutischen Industrie kann der Regulatory Affairs Manager seine Erfahrungen in der Antragstellung, der Überwachung von Fristen und Meldeverpflichtungen vor, während und nach Beendigung einer Klinischen Prüfung einbringen und somit eine „Gatekeeper-Funktion“ einnehmen. Zumindest sollte der verantwortliche Mitarbeiter im Bereich der Klinischen Forschung diese regulatorische Kompetenz aufweisen.

Im Bereich der akademischen Institutionen müssen die notwendigen Strukturen für eine GCP-gerechte Durchführung auch und gerade von Therapieoptimierungsstudien geschaffen werden. Dazu sollten existierende Erfahrungen der Kompetenznetze und der KKS berücksichtigt werden. Zur Verbesserung der Qualität Klinischer Prüfungen kann qualifiziertes Fachpersonal am Ort der Studiendurchführung beitragen, das den Prüfarzt in der konkreten Durchführung der Studie unterstützt. Diese Fachpersonal können Study Nurses sein, z.B. weitergebildete Krankenschwestern/-pfleger oder medizinisch-technisches Assistenzpersonal, die im Umgang mit nationalen und internationalen Regularien vertraut sind. Für diese Berufsgruppe fehlt in Deutschland eine standardisierte, qualifizierte und allgemein anerkannte Ausbildung. Um diesem Mangel abzuhelpen, wurde der Arbeitskreis Study Nurse gegründet, der eine Weiterbildungsordnung erarbeitet hat (25). Im Licht der Umsetzung der GCP-

Richtlinie gesehen, ist die Forderung nach qualifiziertem Fachpersonal in diesem Bereich aktueller denn je.

Schließlich bietet die Umsetzung der Richtlinie 2005/28/EG die Möglichkeit, bestehende Problematiken abzumildern oder zu eliminieren. Die im Rahmen der europäischen Gesetzgebung gebotenen Chancen dazu sollten möglichst frühzeitig ergriffen werden, im Interesse derer, die keine Lobby haben - den Patienten.

Zusammenfassung

Mit der 12. Novelle des deutschen Arzneimittelgesetzes vom 30. Juni 2004 sind europäische Rechtsnormen für den Bereich der Klinischen Prüfung in nationales Recht umgesetzt worden, die in allen Bereichen der Klinischen Prüfungen zu weitreichenden Änderungen geführt haben.

Zu den bedeutensten Änderungen gehört die Einführung eines Genehmigungsverfahrens bei der zuständigen Bundesoberbehörde, das das bisherige Notifizierungsverfahren ablöst. Neu geregelt wurde auch das Genehmigungsverfahren durch die votierende Ethik-Kommission.

Die neue Definition der Klinischen Prüfung schließt nun auch Therapieoptimierungsstudien und Investigator Initiated Trails (ITT) ein, so dass auch für diese Studien die Anforderungen nach GCP und GMP in vollem Umfang maßgeblich sind. Der Sponsor einer klinischen Prüfung, der bei ITT's Initiator und Prüfer sein kann, trägt die Zivil-, Produkt- und Durchführungsverantwortung für klinische Prüfungen, was Fragen zum Haftungsrisiko aufwirft, gerade auch im Zusammenhang mit den erhöhten Anforderungen im Bereich des Meldewesens der Pharmakovigilanz.

Eine Umfrage neun Monate nach in Kraft Treten der neuen gesetzlichen Bestimmungen bei der pharmazeutischen Industrie und den akademischen Institutionen sollte Probleme im Umgang mit den neuen Bestimmungen aufzeigen.

Die Ergebnisse zeigen, dass die pharmazeutische Industrie überwiegend gute Erfahrungen mit der zuständigen Bundesoberbehörde gemacht hat, deren Effizienz und Kooperationsbereitschaft gelobt wird, auch wenn die gesetzlichen Fristen zur Genehmigung eines Antrages derzeit voll ausgeschöpft werden. Wünschenswert ist hier eine Beschleunigung, um im europäischen Wettbewerb konkurrenzfähig zu bleiben. Darüber hinaus zeichnet sich ein Trend ab, dass die Antragstellung nicht mehr ausschließlich im Bereich der Klinischen Forschung stattfindet, sondern Regulatory Affairs mit eingebunden wird.

Die akademischen Institutionen hingegen beklagen den hohen administrativen Aufwand und sehen die nicht-kommerzielle klinische Prüfung stark bedroht. In diesem Bereich müssen Strukturen geschaffen werden, die den wissenschaftlich forschenden Arzt entlasten. Dazu können die Koordinierungszentren für klinische Studien ebenso beitragen, wie die Wahrnehmung aller Chancen, die die Umsetzung der Richtlinie 2005/28/EG für die Zukunft bietet.

The Effects of the 12th Amendment to the German Pharmaceuticals Act on Clinical Trials in Academic Institutions and the Pharmaceutical Industry

Summary

With the passing on 30 June 2004 of the 12th amendment to the German Pharmaceuticals Act, European norms relating to the field of clinical trials were transferred into national law.

This has led to far-reaching changes in all areas of clinical trials. One of the most significant changes is the introduction at the supreme federal office of an approval process that replaces the former notification procedure.

The prime ethics committee's approval procedure has also been reorganised.

The new definition of clinical trials now also includes therapy optimizing studies as well as Investigator Initiated Trials (ITT). As a consequence, these types of studies now have to conform to GMP and GCP standards.

The sponsor of a clinical trial is responsible for the management of the whole study, and also carries responsibility for civil and product liability. This raises questions about the potential extent of his liability especially against the background of stricter pharmacovigilance requirements.

An opinion poll was carried out in the pharmaceutical industry and in academic institutions nine months on in order to reveal any problems in the handling of the new legislation. The results show that the pharmaceutical industry has had predominantly satisfactory dealings with the competent authority. The latter has been praised for its efficiency and cooperativeness, even though the time limits given by law are currently being used to the full. An acceleration of the process is desirable in order to remain competitive on a European level.

Furthermore, there is a trend emerging where applications are no longer dealt with exclusively in the realm of clinical research, but are increasingly involving Regulatory Affairs as well.

The academic institutions, on the other hand, resent the high administrative costs and believe non-commercial clinical research to be very much under threat. Here, a framework needs to be developed to unburden doctor-researchers. Centers for the coordination of clinical trials can be part of this process, as can seizing all opportunities for the future that Directive 2005/28/EC offers.

Literaturverzeichnis

- 1 Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz -AMG) in der Fassung der Bekanntmachung vom 11. Dezember 1998 (BGBl. I S. 3586); zuletzt geändert durch Art. 2 des Gesetzes vom 10. Februar 2005 (BGBl. I S. 234).
- 2 Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln, Abl L121 vom 01.05.2001, S.34-44.
- 3 3. Bekanntmachung zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln am Menschen, Entwurf des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte sowie des Paul-Ehrlich-Instituts zur Kommentierung der Fachöffentlichkeit (Entwurf 30.07.04, Version 26.08.04)
- 4 Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von Klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln am Menschen, Bundesgesetzblatt 2004, Teil I, Nr. 42 vom 12. 08.2004
- 5 VfA-Positionspapier, Forschungsstandort Deutschland, 03.09.2004, www.vfa.de
- 6 Deklaration von Helsinki, www.wma.net/e/policy/b3/htm
- 7 ICH-GCP-Good Clinical Practice: Consolidated Guideline 1.5.96, www.eudralex.org
- 8 <http://eudract.emea.eu.int>
- 9 Reiniken, U. S., Klinische Prüfungen: Die neue Rolle des „Sponsors“, Dtsch. Ärzteblatt 101 (2004), www.aerzteblatt.de/lit0304
- 10 http://www.zks.uni-freiburg.de/termine/slides/amg_12/12.AMG-Novelle_Gesetz_und_Rechtsverordnung.pdf
- 11 Zähringer/ZKS Freiburg, www.zks.uni-freiburg.de
- 12 Schwerdtfeger, W. K., Verordnung über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung), Bundesgesundheitsbl–Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 48 (2005) 147-154.
- 13 Schwarz, J. (Hrsg.), Leitfaden Klinische Prüfungen, 3. Auflage 2005, Editio Cantor Verlag
- 14 Neuhaus, J., Anforderungen an die pharmazeutische Qualität der Prüfpräparate, Bundesgesundheitsbl–Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 48 (2005) 189-195.
- 15 4. Bekanntmachung zur Anzeige von Nebenwirkungen und Arzneimittelmisbrauch, Bundesanzeiger 2005, Bd. 57, Heft 97 vom 28.05.2005, S. 8029, Beilage
- 16 ‘Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use’ as required by Article 18 of Directive 2001/20/EC revision 1.
- 17 ‘Detailed guidance on the European database of Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (Eudravigilance – Clinical Trial Module)’ as required by Article 11, Article 17 and Article 18 of Directive 2001/20/EC revision 1.

- 18 Eckhardt, K. et al., Erfassung und Anzeige von Nebenwirkungen in
klinischen Prüfungen, Bundesgesundheitsbl–Gesundheitsforsch-
Gesundheitsschutz 48 (2005) 173-180.
- 19 Musterberufsordnung für Ärzte,
<http://www.bundesaerztekammer.de/30/Berufsordnung/10Mbo/>
- 20 Wessler, I. et al., Neuordnung des Verfahrens und der Aufgaben der
zuständigen Ethik-Kommissionen, Bundesgesundheitsbl–
Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 48 (2005) 155-167.
- 21 Drucksache 15/2109, Seite 32
- 22 Stapff, M., 2Arzneimittelstudien, 3. Auflage 2004
- 23 Lienert/Raatz: Testaufbau und Testanalyse, Beltz Verlag, 6. Auflage
1998
- 24 Richtlinie 2005/28/EG der Kommission vom 8. April 2005 zur
Festlegung von Grundsätzen und ausführlichen Leitlinien der guten
klinischen Praxis für zur Anwendung beim Menschen bestimmte
Prüfpräparate sowie von Anforderungen für die Erteilung einer
Genehmigung zur Herstellung oder Einfuhr solcher Produkte, Abl.L 91
vom 09.04.2005, S. 13-19.
- 25 Sudhop et al.:Deutsche Zeitschrift für Klinische Forschung, April 2000
- 26 <http://www.bmbf.de>

Anhang

- Anschreiben für die Umfrage
- Fragebogen
- Anforderungsfax
- Bestätigung der Universität Bonn

Dr. Andrea Klüting, Kreuzeckstr. 4, 82194 Gröbenzell

«ANREDE»

«VORNAME» «NACHNAME»

«EINRICHTUNG»

«STRASSE»

«ORT»

Masterarbeit zur 12.-AMG Novelle

München, 14.04.2005

Sehr geehrte Damen und Herren,

als Absolventin des Masterstudienganges „Master of Drug Regulatory Affairs“ der Rheinisch-Westfälischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn (Bestätigung anbei), wende ich mich heute mit einer Bitte an Sie.

Im Rahmen meiner Masterarbeit sollen die Auswirkungen der 12. AMG-Novelle auf die Klinische Forschung in Deutschland aus Sicht der pharmazeutischen Industrie und der Sicht der akademischen Institutionen untersucht werden.

Nur wenn die Schwierigkeiten bekannt sind, können Verbesserungen vorgenommen werden!

Bitte nehmen Sie sich ein paar Minuten Zeit für den beiliegenden Fragebogen.

Sind Sie interessiert an der Auswertung?

Dann melden Sie sich doch einfach mittels beiliegendem Anforderungsfax bei mir.

Dies stellt sicher, dass Ihre Antwort von Ihrer Person getrennt wird und Ihre Anonymität gewahrt bleibt.

Ich bedanke mich schon jetzt für Ihre Mithilfe und bitte um Rücksendung des Fragebogens bis zum 29. April 2005. Einen Adressaufkleber füge ich bei.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Andrea Klüting

Ich arbeite in

der pharmazeutischen Industrie einer akademischen Institution

Bitte geben Sie Ihre Position und Ihren Verantwortungsbereich an. Danke!

1. Sind Sie im Bereich der Grundlagenforschung oder im Bereich der klinischen Forschung tätig?

- Grundlagenforschung
 Klinische Forschung

2. Wie sehr **beeinflusst** die 12. AMG-Novelle Ihre Arbeit in Bezug auf die Durchführungen von klinischen Prüfungen?

- sehr stark klinische Prüfungen werden vereinfacht
 erschwert
- stark klinische Prüfungen werden vereinfacht
 erschwert
- weniger
 keine Auswirkungen
 nicht zu beurteilen

3. Wie viele Studien haben Sie schätzungsweise 2003 und 2004 durchgeführt, wie viele werden es 2005 sein?

- | 2003 | 2004 | 2005 |
|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 1-2 | <input type="checkbox"/> 1-2 | <input type="checkbox"/> 1-2 |
| <input type="checkbox"/> 2-5 | <input type="checkbox"/> 2-5 | <input type="checkbox"/> 2-5 |
| <input type="checkbox"/> 6-10 | <input type="checkbox"/> 6-10 | <input type="checkbox"/> 6-10 |
| <input type="checkbox"/> >10 | <input type="checkbox"/> >10 | <input type="checkbox"/> >10 |

4. Werden oder haben Sie bereits zusätzliches Personal zur Bewältigung zusätzlicher administrativer oder organisatorischer Tätigkeiten einstellen/eingestellt?

- ja
 nein
 derzeit nicht zu beurteilen

Qualifikation:

>>> b.w.

5. Bitte kreuzen Sie an, wer bei Ihnen die Antragstellung vor und nach Inkrafttreten der 12. AMG-Novelle bei der **Bundesoberbehörde** verantwortlich übernahm/übernimmt.

vor der 12. AMG-Novelle

Pharmazeutische Industrie	Reg. Affairs	KliFo	Andere
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

nach der 12. AMG-Novelle

Reg. Affairs	KliFo	Andere
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

vor der 12. AMG-Novelle

Akademische Einrichtungen	eigene Abteilung	externe Vergabe	Andere
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

nach der 12. AMG-Novelle

eigene Abteilung	externe Vergabe	Andere
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. Bitte kreuzen Sie an, wer bei Ihnen die Antragstellung vor und nach Inkrafttreten der 12. AMG-Novelle bei der federführenden **Ethikkommission** verantwortlich übernahm/übernimmt.

vor der 12. AMG-Novelle

Pharmazeutische Industrie	Reg. Affairs	KliFo	Andere
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

nach der 12. AMG-Novelle

Reg. Affairs	KliFo	Andere
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

vor der 12. AMG-Novelle

Akademische Einrichtungen	eigene Abteilung	externe Vergabe	Andere
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

nach der 12. AMG-Novelle

eigene Abteilung	externe Vergabe	Andere
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7. Haben Sie für 2005 Ihr Budget für den Bereich der klinischen Prüfung aufgrund der 12. AMG-Novelle im Vergleich zu den Vorjahren **erhöht**? Wenn ja, um ca. wie viel Prozent?

- ja um ca. %
- nein
- mir nicht bekannt

8. Im Vergleich zu anderen EU-Staaten sind die Bedingungen für die Genehmigung und Durchführung klinischer Prüfungen in Deutschland

- gleich gut
- besser
- schlechter
- von mir nicht zu beurteilen

9. Kann Ihre Institution das Dossier zum Prüfpräparat (IMPD) selbst erstellen?

- ja nein

10. Wenn Sie auf Informationen für die Erstellung des IMPD angewiesen sind, wie sind Ihre Erfahrungen? (Mehrfachnennungen möglich)

Benötigte Informationen erhalte ich

- zügig
- schleppend auf Nachfrage
- gar nicht
- in nicht aufbereiteter Form

11. Die Bestimmungen zur Pharmakovigilanz bezüglich der Meldungen von SUSAR's an die Ethikkommission, die Prüfärzte und die Bundesoberbehörde erfordern zusätzlichen Personalaufwand.

- ja nein

12. Bitte kreuzen Sie die für Sie relevanten Äußerungen an.

Eine behördliche Inspektion im Rahmen einer klinischen Prüfung

- stellt für mich nichts Neues dar, da ich Audits/Inspektionen gewohnt bin
- ich werde mich darauf einstellen und einige Maßnahmen zur Vorbereitung treffen
- hat einen positiven Einfluss auf die Datenqualität
- ist für mich ein Grund, auf die Teilnahme an einer klinischen Prüfung zu verzichten

13. Haben Sie bereits Erfahrungen mit einer klinischen Prüfung gemäß der 12. AMG-Novelle sammeln können?

noch keine Erfahrungen

meine Erfahrungen sind

- Positiv, weil....
- Negativ, weil....
- indifferent

noch nicht zu beurteilen

14. Bitte teilen Sie uns Ihre Erfahrungen zum Genehmigungsverfahren bei der Bundesoberbehörde für klinische Prüfungen mit! (Angabe der Zeit in Tagen)

	Phase I Studien	Phase II Studien	Phase III Studien	Phase IV Studien
Anzahl eingereichter Anträge (n=)				
Anzahl mitgeteilter Formmängel (n=)				
Anzahl der Mängelrügen (n=)				
durchschnittliche Zeit bis zur Mängelrüge				
benötigte Zeit zur Beantwortung der Mängelrügen				
durchschnittliche Gesamtzeit bis zur Genehmigung				

15. Bitte kreuzen Sie an, worauf sich die formalen Mängel bezogen.

	Phase I Studien	Phase II Studien	Phase III Studien	Phase IV Studien
Kennzeichnung				
elektronische Einreichung				
Patienteninformation				
Informed Consent				
Pseudonymisierung				
Herstellerlaubnis				
Einfuhrerlaubnis				
Geschlechterverteilung				
Anderes:				

16. Bitte kreuzen Sie an, worauf sich die Mängelrügen bezogen.

	Phase I Studien	Phase II Studien	Phase III Studien	Phase IV Studien
Qualität				
Prälinik				
klinische Dokumentation				
Anderes:				

17. Wer hat die **Mehrzahl** der bei Ihnen durchgeführten klinischen Prüfungen initiiert?

- akademische Einrichtungen:
mein Team und ich
- pharm. Industrie
- ein Kollege

18. Wer hat die **Mehrzahl** der bei Ihnen durchgeführten klinischen Prüfungen finanziert? (es sind auch Mehrfachnennungen möglich)

- Förderung durch die Industrie
- Förderung über eine Forschungsgemeinschaft
- universitäre Beteiligung/Budgetmittel
- andere

19. Wie viele Patienten wurden im Jahr 2003 durchschnittlich in klinische Prüfungen in Ihrer Prüfstelle eingeschlossen?

- 1-5
- 6-10
- < 50
- < 100
- < 500

20. Wie viele Prüfstellen waren durchschnittlich beteiligt?

- 1
- ≤ 10
- ≤ 25
- ≤ 50
- ≤ 100
- > 101
- mir nicht bekannt

21. Welches Ziel verfolgen ihre klinische Prüfungen **überwiegend**?

- Grundlagenforschung
- Klinische Forschung
- Therapieoptimierungsstudien
- Zulassungsstudien
- Studien zur Indikationserweiterung

22. Sind Sie an einem Onko-Netzwerk beteiligt?

- ja
- nein

HERZLICHEN DANK FÜR IHRE MITHILFE!

Haben Sie noch eine Anmerkung/eine Schwierigkeit, die hier nicht erwähnt wurde?

ANFORDERUNGSFAX

An:
Dr. Andrea Klüting

08142-418 29 34

JA; ICH BIN INTERESSIERT AN DER AUSWERTUNG:

BITTE SENDEN SIE IHRE ARBEIT AN:

BITTE ALS PDF-DATEI AN FOLGENDE E-MAIL ADRESSE:

ORT; DATUM

UNTERSCHRIFT

Hiermit erkläre ich an Eides statt, die Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel verwendet zu haben.

Dr. Andrea Hella Klüting