

## Klinische Studien in Deutschland: 15. AMG-Novelle und Neufassung der Arzneimittelrichtlinie in Kraft getreten

Die 15. AMG-Novelle, die neben vielen anderen Neuerungen relevante Änderungen auf dem Gebiet klinischer Arzneimittelstudien einführt, ist am 10. Juli 2009 vom Bundesrat beschlossen worden[1]. Zuvor hatte der Bundesrat in seiner Sitzung vom 3. April 2009 den BMG-Referentenentwurf zur AMG-Änderung (siehe *CTR-Telegramm I/2009* vom 26. Januar 2009) im wesentlichen angenommen: Keine Mehrheit fand lediglich der Antrag, den Versandhandel mit verschreibungspflichtigen Medikamenten zu untersagen, sowie einige das SGB V betreffende Vorschläge. Am 18. Juni 2009 hatte der Bundestag nach erfolgter dritter Lesung die umfassende Novelle angenommen. Über die reine Umsetzung von EU-Vorgaben (bezüglich der Richtlinien für neuartige Therapien und Kinderarzneimittel) hinaus sind zahlreiche weitere wichtige Regelungsvorhaben umgesetzt worden. Die 15. AMG-Novelle tritt mit Ausnahme einiger Regelungen am Tage nach der Verkündung in Kraft.

Gleichfalls neu in Kraft getreten – und zwar seit dem 23. April 2009 – ist die Neufassung der Arzneimittelrichtlinie. Die ‚Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) über die Versorgung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung‘ wurde neu strukturiert mit einem neuen Abschnitt L zur ‚Verordnungsfähigkeit der zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln in klinischen Studien gemäß §35c SGB V‘. Mit diesem Abschnitt wird die Rechtsprechung des Bundessozialgerichts (BSG) der vergangenen Jahre übernommen. Die Verordnung der zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln in nicht-kommerziellen Studien zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) wurde unter benannten Voraussetzungen damit auch vom G-BA und somit von den GKV akzeptiert unter dem Vorbehalt, dass die jeweilige Studie den Anforderungen der GCP-Verordnung und der 3. Bekanntmachung zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln am Menschen genügt. Voraussetzung für eine Kostenübernahme ist – auf Antrag des Sponsors der (TOS-)Studie – eine Prüfung der Verordnungsfähigkeit durch den G-BA, der allerdings dem Antrag innerhalb einer Frist von 8 Wochen widersprechen kann.

Die bezüglich der Durchführung klinischer Studien relevanten Änderungen innerhalb der 15. AMG-Novelle zu §4 (Begriffsbestimmungen), §21 (Zulassungspflicht), §40 (Allg. Voraussetzungen der klinischen Prüfung), §42 (Verfahren bei Ethik-Kommissionen und Genehmigungsverfahren bei Bundesoberbehörden) §63b (Dokumentations- und Meldepflichten Pharmakovigilanz) und §67 (Allg. Anzeigepflichten, d.h. Anzeige an das Regierungspräsidium) wurden bereits im letzten *CTR-Telegramm* eingehend besprochen. Die Änderungen in ihrer letztendlichen inhaltlichen Formulierung können nach Veröffentlichung der AMG-Novelle in Form des Gesetzestext-

eingesehen werden. Das Gesetz erscheint noch diese Woche im Bundesgesetzblatt.

Hingewiesen werden soll in diesem Zusammenhang auch auf das gleichzeitig am 10. Juli 2009 beschlossene ‚Gesetz zur Änderung medizinproduktrechtlicher Vorschriften‘. Dieses Gesetz dient zuvorderst der Neuregelung der Bestimmungen zu klinischen Prüfungen von Medizinprodukten mit zentralisierten Zuständigkeiten und dem BfArM als zentraler Anlauf- und Genehmigungsstelle. Eine Genehmigung durch die Bundesoberbehörde und zustimmende Bewertung der zuständigen Ethik-Kommission(en) werden Voraussetzung zur Durchführung von Studien mit Medizinprodukten; die Länder bleiben weiterhin für die Überwachung der klinischen Studien zuständig. Das Gesetz, das zur Umsetzung der europäischen Richtlinie 2007/47/EC nötig wurde, tritt mit Hinblick auf die in der Richtlinie vorgegebene Frist am 21. März 2010 in Kraft. Zu erwähnen ist in diesem Sinn auch die Veröffentlichung einer überarbeiteten *Guideline* der EU-Kommission zur Abgrenzung von Arzneimitteln und Medizinprodukten (*Meddev 2.1.3: Drug/device borderline guideline*), die Ende Juni auf der Webseite der Kommission veröffentlicht wurde.

Die Richtlinie 2007/47EC vom 5. September 2007 zur Novellierung der bestehenden Richtlinie 90/385 zu aktiven, implantierbaren Medizinprodukten wie auch der ‚Medical Devices‘ Richtlinie 93/42 (bezüglich aller ‚anderen‘ Medizinprodukte) hatte die Mitgliedstaaten dazu angehalten, „angemessene Schritte zur Sicherstellung der öffentlichen Gesundheit bei der Durchführung klinischer Untersuchungen mit Medizinprodukten“ zu gewährleisten – unabhängig davon, in welche Risikogruppe die jeweiligen Medizinprodukte zu klassifizieren sind. Dies hatte dazu geführt, dass der nationale Gesetzgeber verfügte, vom bisherigen Notifizierungsverfahren zu einem Genehmigungsverfahren überzugehen. Die Interessenverbände der Medizinproduktehersteller, *BVMed* und *Spectris*, hatten bei einer vorangegangenen Anhörung im Bundestag am 11. Mai 2009 nochmals ihre klare Ablehnung bekundet, einen ähnlichen Weg einzuschlagen wie dies fünf Jahre zuvor bei den Arzneimitteln der Fall gewesen ist, bei denen der Übergang von einem Notifizierungs- zu einem Genehmigungsverfahren zu mehr Bürokratie wie auch verlängerten Entwicklungszeiten und erhöhten Kosten beigetragen habe. Welche Prüfungskompetenzen das BfArM zukünftig bekommt und wie das Verfahren aussehen wird, ist im Rahmen einer Rechtsverordnung noch detailliert festzulegen.

## Revision des europäischen Regelwerkes für klinische Arzneimittelstudien nimmt zunehmend Form an

Die im Abschnitt zuvor beschriebenen problematischen Erfahrungen mit der Richtlinie 2001/20/EC (*Clinical Trials Directive*) sind in den CTR-Telegrammen der vergangenen Jahre immer wieder thematisiert worden. In einem Workshop des *European Forum for Good Clinical Practice* (EFGCP) am 7. Juli 2009 in Brüssel nahm der Vertreter der EU-Kommission, Stefan Führung, Stellung zu den Handlungssträngen (*Parallel strands of action*), welche die Kommission zur Verbesserung der Situation derzeit entwickelt. Die Kommission fährt hierbei mehrgleisig mit der Überarbeitung der bestehenden *Guidance*, der aktiven Unterstützung verbesserter Kooperation zwischen den Mitgliedsstaaten und der Vorbereitung eines *Impact*

*Assessments*, mit dem die Novellierung der Richtlinie 2001/20/EC bei frühestmöglicher Einbeziehung der Mitgliedsstaaten vorbereitet werden soll. Zeitplan und Prioritätensetzung sind, nach den im Juni erfolgten EU-Wahlen und parallel zur Bildung der neuen EU-Kommission, noch nicht geklärt; ein solches *Impact Assessment* würde jedoch als einleitender Schritt eine öffentliche Konsultation nach sich ziehen, aufgrund derer dann ein Entwurf für eine revidierte Richtlinie entstände, der dann das europäische Gesetzgebungsverfahren erneut ganz durchlaufen müsste. Als Zeitrahmen für eine solche ‚Generalüberholung‘ sind 5 Jahre als realistische Größenordnung anzusehen.

Als generelle Ziele für die Überarbeitung bestehender Leitlinien nannte Stefan Führung die Einengung von Interpretationsspielräumen und die Entfernung von Lücken, in denen nationale Dokumentations- wie auch Einspruchsmodalitäten entstanden seien. Hinsichtlich der Kooperation auf europäischer Ebene wurde auf das umfassendere Mandat der *Clinical Trials Facilitation Group* (CTFG) wie auch die Arbeit einer bei der Kommission angesiedelten *Working Group* hingewiesen, die sowohl in die Vorbereitung des *Impact Assessments* wie auch die Aus- und Überarbeitung bestehender Q&A-Dokumente eingebunden ist.

### Erste Erfahrungen mit VHP-Verfahren

Ein Ergebnis verbesserter behördlicher Kooperation mit dem Ziel, die Genehmigungsverfahren für klinische Studien zu harmonisieren und zu vereinfachen, ist die *Voluntary Harmonisation Procedure* (VHP) für multinationale klinische Studien, die nach Vorstellung im Januar 2009 (siehe *CTR-Telegramme I/2009 & II/2008*) im April 2009 in die operative Phase startete. Hartmut Krafft vom Paul-Ehrlich-Institut stellte als derzeitiger Vorsitzender der CTFG am 7. Juli in Brüssel die ersten Erfahrungen mit dem neuen Verfahren dar.

Nach „sehr langsamem Beginn“ sind zwischen April und Juli bisher 17 Anträge eingegangen (9 Standard, 8 im beschleunigten Verfahren insbesondere für Influenza-Impfstoffe), von denen bisher 3 Verfahren abgeschlossen wurden. Das erste abgeschlossene Verfahren betraf eine IIT-Studie (für die somit auch der Weg über die VHP möglich ist; *Anmerkung d. Verf.*) mit im Mittel 6 pro Verfahren betroffenen Mitgliedstaaten (Bereich: 2-18). Das derzeitige weiterhin gebührenfreie Abstimmungsverfahren zwischen den Genehmigungsbehörden wird mit einer Ausnahme von allen EU-Staaten unterstützt. Als Gründe für die beobachtete Zurückhaltung bei den Sponsoren wird vermutet, dass derzeit die ersten Erfahrungen abgewartet werden insbesondere bezüglich der Länge der Verfahren bzw. dass die Sponsor-internen SOP-Abläufe zum ‚Einphasen‘ in dieses Verfahren noch finalisiert werden müssen. Aus diesem Grund sind die ursprünglichen Kriterien zur Annahme von Verfahren im VHP jetzt erweitert worden, d.h. das Verfahren bleibt nicht länger auf Substanzen mit hohem Risikopotential und auf Studien mit noch nicht in der EU zugelassenen Prüfpräparaten beschränkt.

### Forderung nach einem zentralen Verfahren: Wunsch oder realistische Option?

Seitens des europäischen Pharmaverbandes EFPIA trugen in Brüssel Mats Ericson und Angelika Joos die Sichtweise kommerzieller Sponsoren vor mit dem Wunsch nach einem zukünftigen Risiko-adaptierten Genehmigungssystem zwecks Vermeidung der an-

dauernden multiplen und teils divergierenden Durchsicht klinischer Studien durch Behörden und Ethik-Kommissionen. Die EFPIA favorisiert in diesem Zusammenhang die Schaffung eines zentralen europäischen Genehmigungsverfahrens auf Basis einer Verordnung und unter Einbeziehung eines neu zu schaffenden EMEA-Sekretariats, dem die koordinierende Rolle obläge.

### Überarbeitete Leitlinie der Kommission kann bis September kommentiert werden

Keine Zukunftsperspektiven, sondern eine Revision praktischer Verfahrensaspekte enthält der Entwurf zur dritten Revision der Leitlinie *‚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‘*, den die EU-Kommission am 22. Juni 2009 zur öffentlichen Kommentierung bis einschließlich 8. September 2009 freigestellt hat. Die Revision wurde erforderlich, um das Dokument einerseits hinsichtlich der Anforderungen der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 zu Kinderarzneimitteln wie auch der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 zu neuartigen Therapien zu aktualisieren und zweitens einige Verbesserungen in Verfahrensaspekten einzufügen.

Diese betreffen u.a. die Vorlagepflichtungen bezüglich IMPD und Prüferinformation, für die eine Vereinfachung bzw. Verweis auf eine bestehende Zusammenfassung der Produkteigenschaften künftig bereits dann möglich sind, wenn das Prüfpräparat in den USA oder Japan, d.h. innerhalb der ICH-Region, bereits zugelassen ist. Für *First-in-human* Studien der Phase I werden hinsichtlich des einzureichenden Protokolls ergänzende Angaben erforderlich mit Bezug auf die entsprechende Leitlinie (EMA/CHMP/SWP/28367/07) vom Juli 2007. Ebenfalls modifiziert wurden die Abschnitte zu Änderungen mit klareren Definitionen, welche Änderungen (Studiendokumente, -organisation, -ablauf) als *‚Amendment‘* zu betrachten sind und welche davon als substantiell. Weitere vorgeschlagene Modifikationen betreffen *‚Covering Letter‘*, *‚Application Form‘* und *‚End-of-trial-Notifizierung‘*.

Eine weitere im Juni 2009 veröffentlichte Leitlinie der Kommission (ENTR/F/2/SF/dn D(2009)19000) beschäftigt sich mit Fragen der Koordination von GCP-Inspektionen im Rahmen von Arzneimittelzulassungen im dezentralen Zulassungsverfahren bzw. Verfahren der gegenseitigen Anerkennung. Wie beim zentralen Verfahren fordert die GCP-Richtlinie 2005/28/EC Inspektionen zu GCP-Aspekten, bezüglich derer in dem neuen Leitliniendokument die Verfahrensabläufe für Inspektionen durch Inspektoren aus den Mitgliedstaaten, die Verantwortlichkeiten und das Berichts- wie auch Gebührenwesen im Kontext der dezentralisierten Zulassungsverfahren beschrieben wird. Die Leitlinie tritt im Dezember 2009 in Kraft.

[1] Die in diesem CTR-Telegramm genannten Gesetze, Leitlinien und Mitteilungen (wie z.B. die Pressemitteilung des BMG vom 10. Juli 2009), können je nach Herkunft auf der betreffenden Webseite der nationalen oder europäischen Institutionen eingesehen werden bzw. mittels der genannten Titel/Referenzen „ergoogelt“ werden.

**Bitte beachten:** Das E.C.C.O.-Office ist in der Zeit vom 29. Juli – 21. August 2009 nicht besetzt (für Consulting-Anfragen während dieser Zeit: Tel: 0160 949 605 79)

**Impressum:** European Consulting & Contracting in Oncology Dr. rer. nat. Markus Hartmann Email: hartmann@ecc-oncology.com  
St. Annastrasse 3, D- 54295 Trier (Trèves) Phone: +49 (0) 651-96 65 400 Fax: +49 (0) 651-96 65 401

© European Consulting & Contracting in Oncology

Der redaktionelle Inhalt dieses Info-Telegramm wurde mit angemessener Sorgfalt recherchiert und unter Verwendung der genannten gesetzlichen und regulatorischen Quellen mit Stand zum Zeitpunkt der Drucklegung verfasst.

Bewertungen und Aussagen mit prospektivem Charakter stellen die Ansicht der Redaktion dar, eine Gewährleistung für die Richtigkeit und Vollständigkeit der jeweils vorgestellten Inhalte kann nicht gegeben werden.