

Workshop der Paul-Martini-Stiftung am 29. September 2005 in Berlin

Auswirkungen der 12. AMG-Novelle auf die klinische Forschung in Deutschland – Bilanz nach einem Jahr

Mit dem Inkrafttreten der 12. AMG-Novelle und der dazugehörigen GCP-Verordnung im August 2004 haben sich gravierende Änderungen bei der Vorbereitung und Durchführung klinischer Prüfungen ergeben. Sowohl Sponsoren im industriellen und akademischen Bereich als auch die Zulassungsbehörden und Ethik-Kommissionen müssen neue Verantwortungen, Aufgaben und Prozesse einführen, um klinische Prüfungen beziehungsweise genehmigen/bewerten zu können. Dies war der Anlass zur Ausrichtung dieses PMS-Workshops gewesen, zu dem **der Sprecher der PMS, Dr. Götte**, über 100 Teilnehmer begrüßen konnte.

Seite 1/7

Zunächst ging **Ministerialdirektor Hans-Peter Hofmann/Bundesgesundheitsministerium** auf diejenigen Punkte ein, die im Gesetzgebungsverfahren der 12. AMG-Novelle ausführlich erörtert worden waren. Dazu zählten insbesondere die Definition einer klinischen Prüfung, der Arztvorbehalt, Studien an nicht einwilligungsfähigen Personen, der Datenschutz, die Beteiligung von Frauen in klinischen Prüfungen, Versagungsgründe, Regelung von multizentrischen Studien, der Rechtscharakter des Votums der Ethik-Kommission und deren Haftung, die Einrichtung von Kontaktstellen für weitere Informationen für Probanden/Patienten und die mögliche Einrichtung eines öffentlichen Studienregisters.

Als Vorteile der Neuregelung klinischer Prüfungen nannte er die Vermeidung von Doppelprüfungen, die wesentlich bessere Information der Behörden über klinische Prüfungen durch die europäische Datenbank EudraCT und die Erleichterungen bei multizentrischen Prüfungen, da anders als früher nach Genehmigung durch die Behörde und positivem Votum der federführenden Ethik-Kommission ein gleichzeitiger Start der Prüfung in allen Prüfzentren erfolgen könne. Probleme gebe es noch in den Bereichen Probandenversicherung, Meldepflichten und universitäre Forschung. Die Haftungsprobleme der Ethik-Kommissionen seien inzwischen weitgehend gelöst. Bezüglich der universitären Forschung verwies er auf die erheblichen Erleichterungen, die in der 12. AMG-Novelle und der zugehörigen GCP-Verordnung bereits vorgesehen sind, sowie auf die Entschließung des Bundestags zu diesem Bereich.

Insgesamt zog Hofmann eine positive Bilanz nach dem ersten Jahr: Die neu gestalteten Verfahren seien sowohl bei den Behörden als auch bei den Ethik-Kommissionen gut angelaufen. Auch die Erstattungsfrage bei klinischen Prüfungen im stationären Bereich sei im Rahmen der 14. AMG-Novelle geklärt worden; eine Regelung für den ambulanten Bereich stehe aber noch aus.

Herr Dr. Steffen, Leiter des Fachgebiets „Klinische Prüfungen“ beim BfArM, berichtete über die Erfahrungen mit den Verfahren für explizite und implizite Genehmigungsverfahren sowie über die Entwicklung der Antragseingänge. Diese liegen – nach Abflauen des ausgeprägten Vorzieheffektes in den Monaten vor Inkrafttreten der 12. AMG-Novelle – bei 100 bis 120 Anträgen pro Monat. Von den ersten 800 Anträgen wiesen rund 60 % formale Mängel auf; insbesondere fehlten die EudraCT-Nummer oder der Prüfplan-Code, oder die elektronische Einreichung war unvollständig oder fehlerhaft oder es fehlte die Unterschrift.

Inhaltliche Mängel betrafen insbesondere folgende Punkte:

- fehlende Nutzen-Risiko-Bewertung
- Gegenanzeigen nicht als Ausschlusskriterien aufgenommen
- ungenügende Dosisbegründung
- unzureichendes Monitoring
- fehlende/unzureichende Angaben zur Kontrazeption
- fehlende Angaben zur Weiterbehandlung nach Studienende und
- fehlende Begründung zur Geschlechterverteilung

Seite 2/7

Ein Großteil dieser Mängel finde sich in Anträgen aus dem Bereich der universitären klinischen Forschung. Daher plane das BfArM für Anfang 2006 eine Informationsveranstaltung für diese Sponsoren. Trotzdem seien insgesamt erst 4 Anträge endgültig versagt worden, was einer Ablehnungsrate von 4‰ entspricht. Die durchschnittliche Bearbeitungsdauer betrage 22 Tage und liege damit sogar noch unter der gesetzlichen Frist von 30 Tagen. Damit zog er für das BfArM eine insgesamt positive Bilanz zur Bewältigung der neuen Aufgaben durch die 12. AMG-Novelle.

Auch **Herr Dr. Krafft, Vertreter des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI)**, zog ein positives Fazit. Zunächst stellte er die Verfahren und Fristen beim PEI vor: Diese betragen 30 Tage für Allergene, Impfstoffe und Biotech-Produkte bzw. 60 Tage für Produkte mit menschlichen oder tierischem Material. Die Mängelbeseitigungsfrist für den Sponsor beträgt 14 Tage bei formalen Mängeln und 90 Tagen bei inhaltlichen Mängeln. Der Hauptanteil der Antragseingänge betrifft mit über 50 % monoklonale Antikörper, 20 % Impfstoffe, 10 % Allergene und der Rest Blutprodukte und andere Substanzen.

Bei der Verteilung nach den einzelnen Phasen der klinischen Prüfungen entfallen 27,5 % der Anträge auf Phase I, 25 % auf Phase II, 32,5% auf Phase III und 15 % auf Phase IV. Bei den Verfahren mit 30-tägiger Genehmigungsfrist hat das PEI eine durchschnittliche Gesamtbearbeitungszeit von rund 50 Tagen ermittelt, wobei in rund 60 % der Fälle formale und in rund 50 % inhaltliche Mängel zu beanstanden waren. Bei den Verfahren mit 60-tägiger Genehmigungsfrist betrug die durchschnittliche Ge-

sambearbeitungszeit rund 75 Tage, wobei in ca. 64 % formale und in ca. 60 % inhaltliche Mängel festgestellt wurden. 86 % aller Anträge werden von Firmen gestellt und 14 % vom Universitäten. Auch Herr Krafft hob hervor, dass es bei den universitären Studien häufiger Probleme bei der Antragstellung gebe. Ein dramatischer Rückgang der Anträge aus dem wissenschaftlichen Bereich konnte das PEI jedoch nicht feststellen. Dazu tragen sicher auch die verschiedenen Maßnahmen des PEI zur Unterstützung von Sponsoren universitärer Studien bei. Insgesamt seien die neuen Verfahren gut angenommen worden.

Frau Paris von der Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG) stellte die praktischen Erfahrungen der Überwachungsbehörden der Länder mit der 12. AMG-Novelle vor. Einleitend erläuterte sie die Grundlagen und Abgrenzung der Überwachungsaufgaben der Bundesoberbehörden und der Länder bei klinischen Prüfungen. So führen die Länder regelmäßig Risiko-orientierte oder Anlass-bezogene GCP-Inspektionen durch. Zur effektiven Gestaltung der Länderaufgaben seit Inkrafttreten der 12. AMG-Novelle hat die ZLG mit ihrer Expertenfachgruppe Klinische Prüfung im Rahmen der Qualitätssicherung verschiedene Verfahrensanweisungen und so genannte Aides memoires erarbeitet, die auf der Internetseite der ZLG veröffentlicht sind.

Seite 3/7

Anschließend stellte sie den Ablauf einer Routineinspektion vor und berichtete über die bisherigen Inspektionserfahrungen: So seien bei den Sponsoren insbesondere folgende Punkte moniert worden: Verfahrensanweisungen (SOPs), Archiv (Aufbewahrung, Zugang), Monitoringplan (Einhaltung) Prüfplangergänzungen (Zustimmung der Ethik-Kommission), Versicherung und Patienteneinverständniserklärungen. Abschließend wies sie darauf hin, dass die Europäische Kommission alle für nicht-kommerzielle Prüfungen geltende Regelungen in einem neuen Band von Eudralex (Vol 10) bündeln wolle.

Herr Heim (EK der Uni Aachen) sprach die Probleme bei kleinen Biotech-Unternehmen an. Diese hätten oft ähnliche Probleme wie die universitäre Forschung. Auch hier sei eine intensivere Beratung notwendig. Herr Krafft hob hervor, dass neben den Bemühungen des PEI um die universitäre Forschung, auch die Biotech-Unternehmen vom PEI intensiv beraten werden würden, um Probleme in Antragsverfahren von Beginn an zu vermeiden.

In der anschließenden lebhaften Diskussion wurden verschiedene Problempunkte wie die Versicherung von universitären Studien und die langen Genehmigungsfristen für klinische Forschungsvorhaben, die in den Regelungsbereich der Röntgen-/Strahlenschutzverordnung fallen, angesprochen.

Im zweiten Teil der Veranstaltung stellte **Herr Prof. Wessler, Sprecher der EK Rheinland-Pfalz**, das Verfahren bei den Ethik-Kommissionen für multizentrische klinische Studien vor. Dieses Verfahren habe sich nach einigen Anlaufschwierigkeiten inzwischen eingespielt. Etwa 40 bis 50 % der Anträge seien in Ordnung, 50 bis 60 % dagegen unvollständig. Ablehnungen seien aber sehr selten. Probleme gebe es insbesondere noch beim

Datenschutz und den Einwilligungserklärungen. Der Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen habe im Juni 2005 folgende Harmonisierung der Verfahrensweise beschlossen:

- Verzicht auf eigene Antragsformulare; stattdessen soll das EU-weit einheitliche Modul 2 verwendet werden, das ethisch-rechtlich relevante Angaben zur geplanten klinischen Prüfung bündelt und bereits 17 Prüfungsgesichtspunkte der GCP-Verordnung abdeckt.
- Vollständigkeitsprüfung anhand einer einheitlichen Checkliste
- einheitliches Antragsschreiben an die federführende EK und einheitliches Begleitschreiben an die mitbeteiligten EKs
- Einigung auf 10fache Ausfertigung des Antrags an die federführende EK und je 2fache Ausfertigung an die mitbeteiligten EKs zusätzlich zur elektronischen Version
- Checkliste zum Qualifikationsnachweis von Prüfer bzw. Prüfstelle

Seite 4/7

Weiterhin wies er darauf hin, dass lokale EKs ohne Nachteile für den Beginn der 30- bzw. 60-Tagefrist Unterlagen zu lokalen Prüfstellen/Prüfern nachfordern könnten. Die EK Rheinland-Pfalz würde als lokale Ethik-Kommission durchschnittlich innerhalb von 22 Tage ihr Votum an die federführende Ethik-Kommission übermitteln. Er weist darauf hin, dass die interne Stellungnahme der lokalen Ethik-Kommissionen an die federführende Ethik-Kommission wichtig sei, da damit die Beratungspflicht der lokalen Prüfärzte ohne zusätzlichen Zeitaufwand erfüllt werde. Zum Thema Nachmeldung von Prüfstellen weist er darauf hin, dass bereits bei der Antragstellung für eine multizentrische klinische Prüfung der Nachweis erfolgen muss, dass von Anfang an eine angemessene Anzahl an Prüfzentren eingeschlossen wird.

Als häufigste Mängel beschrieb er:

- fehlende Kopie des Antragsschreibens an die federführende EK
- fehlende Unterschriften im Prüfplan
- keine Erwähnung von Besonderheiten im Antragsschreiben
- ungeordnete Reihenfolge der Unterlagen
- keine zeitgleiche Einreichung von Unterlagen bei Nachmeldungen von Prüfstellen
- mangelnde Beachtung der im AMG vorgegebenen Definitionen für Hauptprüfer, Prüfer und Leiter Klinische Prüfung
- fehlende Einreichung von nachgeforderten Unterlagen durch die federführende EK an mitbeteiligte EKs.

Generell zog er für die Ethik-Kommissionen ein positives Fazit zur Umsetzung der 12. AMG-Novelle: Die neuen Bestimmungen sicherten die Qualität klinische Prüfungen; der Aufwand sei hoch, aber machbar. Regelungsbedarf sieht er bei den SUSAR-Meldungen. Diese seien eigentlich dazu gedacht, Signale für mögliche Probleme zu generieren. Deren Umfang mache dieses erstrebenswerte Ziel aber unmöglich.

Frau Dr. Seibert-Grafe, Leiterin des Koordinierungszentrums für Klinische Studien (KKS) der Universität Mainz, beschrieb zunächst die Aufgaben der KKS und deren Entwicklung in den letzten Jahren, die zur Einrichtung einer Geschäftsstelle und eines KKS-Netzwerks sowie zur Zusammenarbeit mit einigen Fachgesellschaften geführt habe. Die KKS könnten an vielen Stellen bei der Antragstellung und Erfüllung der Sponsorenaufgaben bei klinischen Studien genutzt werden. Aus einer Umfrage innerhalb der KKS zur Übernahme der Sponsorenverantwortung ergab sich, dass diese hauptsächlich von Universitäten übernommen werde, aber auch von Fakultäten, Kliniken oder Prüfern. Herausforderungen bei akademischen Studien stellen sich insbesondere beim geforderten Dossier für das Prüfpräparat (IMPD), beim Qualifikationsnachweis der Zentren, bei der Meldung von unerwünschten Ereignissen und bei der Archivierung. Diese könnten aber mit Hilfe der KKS und unter Nutzung der Beratungsangebote der Bundesoberbehörden und der EKs bewältigt werden. Größtes Problem ist aber die Finanzierung solcher Studien, da die neuen Anforderungen zu einem beträchtlichen Kostenanstieg geführt haben.

Seite 5/7

Herr Prof. Ohmann, wissenschaftlicher Leiter des KKS Düsseldorf, beschrieb die Erfahrungen bei wissenschaftsgesponserten Studien (IITs). Bisher gebe es noch relativ wenige Genehmigungen für solche Studien, da sich die akademischen Sponsoren erst auf die neuen Anforderungen einstellen mussten, die zu einem erheblichen Zeit- und Arbeitsaufwand für die Erstellung bzw. Ergänzung der Unterlagen (besonders kritisch: IMPD) und zu beträchtlichen Kosten für Einreichung und Bearbeitung trotz der Gebührenreduzierung für IITs führten. Besonders problematisch sei die Versicherungssituation und das Monitoring, die erhebliche Kosten verursachen. Als Lösungsansätze nannte er:

- die Stärkung bestehender und den Aufbau neuer Studienzentren
- die Bündelung und Nutzung vorhandener Ressourcen für Datenmanagement
- die Entwicklung und Evaluierung kostengünstiger und gesetzeskonformer Monitoringstrategien,
- die Erarbeitung von Rahmenverträgen mit Versicherern,
- die Intensivierung der Fort- und Weiterbildung von Studienpersonal (z. B. Master „Klinische Forschung“) und
- die adäquate Finanzierung von IITs.

Offene Fragen gebe es speziell im Bereich Therapieoptimierungsstudien und bei der Finanzierung des Mehraufwands gerade auch im ambulanten Bereich und im Hinblick auf die DRGs.

In der Diskussion wurde u.a. auf die Bemühungen des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen hingewiesen, eine einheitlichere Arbeitsweise der EKs mit Hilfe von Verfahrensanweisungen zu erreichen.

Abschließend stellte **Herr Dr. Götte, Sprecher der PMS und Vorsitzender des VFA-Ausschusses F&E/Biotechnologie**, die Erfahrungen aus Sicht der forschenden Pharma-Unternehmen vor. Dabei zeigte er die neuen Anforderungen an Bewertungsanträge bei EKs auf und machte deutlich, dass sich die Erwartungen der forschenden Arzneimittelhersteller an die EG-GCP-Richtlinie auch durch deren heterogene Umsetzung in den einzelnen EU-Mitgliedstaaten bisher nicht erfüllt haben.

Seite 6/7

Eine aktuelle Umfrage des VFA zu den Genehmigungszeiten bei den Bundesoberbehörden bzw. zu den Bewertungszeiten bei den EKs zeige einen positiven Trend bezüglich der Einhaltung der gesetzlichen Fristen, der auf den Erfahrungsgewinn der Antragsteller, Behörden und EKs zurückzuführen ist: Bei den 30-Tage-Verfahren wurde für das BfArM eine durchschnittliche Gesamtbearbeitungszeit (einschließlich der Zeit, die die Firmen zur Behebung von Mängeln brauchten) von 41 Tagen ermittelt, wobei in 65 % der Verfahren formale und in 50 % inhaltliche Mängel festgestellt wurden. Bei den 60-Tage-Verfahren betrug die durchschnittliche Gesamtbearbeitungszeit des BfArM 96 Tage, wobei 50 % der Anträge formale und 75 % inhaltliche Mängel aufwiesen. Bei den 60-Tage-Verfahren des PEI betrug die durchschnittliche Gesamtbearbeitungszeit 69 Tagen mit einer Quote von 20 % formalen und 65 % inhaltlichen Mängeln. Bei den Bewertungsverfahren der EKs wurde eine Gesamtbearbeitungszeit von 49 Tagen ermittelt; die Quote betrug hier 35 % formale und 65 % inhaltliche Mängel.

Als offene Problemfelder nannte er:

- fehlende Vereinheitlichung der Anforderungen der 57 deutschen EKs
- unterschiedliche Anforderungen (Datenschutz, Amendments, Antragsformulare, Anzahl von Kopien usw.)
- unklare Anforderungen bei den SUSAR-Meldungen wie Notwendigkeit einer Bewertung durch Sponsor, LKP und SUSAR-Melder, Erhebung von Gebühren für die Bearbeitung, Pseudonymisierung (bei internationalen Studien sollte eine Bewertung durch das Data Safety Management Board für EKs akzeptabel sein; SUSAR-Meldung nur aus betreffenden Studien (weltweit), keine Spontanmeldungen für bereits zugelassene Arzneimittel)
- unterschiedliche Bewertung von Prüfzentren
- Nachweis der Qualifikation des Prüfarztes

- Änderungen an der Investigator's Brochure (IB) als Amendment melden (substantial amendment?)
- Wegeunfallversicherung
- Vorlage des endgültigen Case Report Form (CRF)

Abschließend zog er folgendes Fazit: Viele Erwartungen an die EU-Direktive hätten sich auch wegen der unterschiedlichen Umsetzung in den EU-Mitgliedstaaten nicht erfüllt. Die Anforderungen an klinische Studien seien erheblich gestiegen, Bundesoberbehörden und EKs hätten aber konstruktiv dazu beigetragen, die neuen Verfahren pragmatisch und praxisorientiert umzusetzen. Der verbliebene Klärungs- und Harmonisierungsbedarf sollte gemeinsam von Ministerium, Bundesoberbehörden, dem AK Medizinischer Ethik-Kommissionen und der Industrie angegangen werden.

Seite 7/7

In seiner Schlussbemerkung konstatierte Götte, dass dieser Workshop den Teilnehmern eine gut genutzte Gelegenheit geboten habe, Erfahrungen auszutauschen, eine Standortbestimmung vorzunehmen und Vorschläge für eine effiziente und pragmatische Umsetzung der neuen Anforderungen zu unterbreiten und zu diskutieren. Insgesamt habe sich ein überwiegend positives Bild abgezeichnet, auch wenn es in verschiedenen Bereichen noch Probleme gebe, die einer Klarstellung oder Verbesserung bedürfen. Dies betreffe insbesondere IITs, die auch für die Industrie sehr wichtig seien, und Studien, die eine Genehmigung nach der Strahlenschutz/Röntgenverordnung benötigen.