

Nicht kommerzielle Studien mit Arzneimitteln

Hans-Peter Hofmann, BMGS, Berlin

Arzneimittelforschung an Hochschulen hat für alle Beteiligten einen hohen Stellenwert.

Im politischen Raum belegen dies nicht zuletzt Beschlüsse und Entschlüsse von Bundestag und Bundesrat.

aus der Entschliessung des **Deutschen Bundestages zur 12. AMG-Novelle:**

Der Deutsche Bundestag erwartet, dass der Leistungsanspruch der Versicherten nach den Vorschriften des Dritten Kapitels des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) **auf eine medizinisch indizierte Behandlung mit im jeweiligen Indikationsgebiet zugelassenen Arzneimitteln** oder mit vom Gemeinsamen Bundesausschuss nach § 135 SGB V anerkannten Untersuchungs- und Behandlungsmethoden auch in den Fällen erfüllt wird, in denen die Versorgung im Rahmen einer Erprobung durchgeführt wird. Insofern wird die Notwendigkeit einer Anpassung von Ziffer 12 der Arzneimittelrichtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 92 Abs. 1 Nr. 6 SGB V gesehen.

Hinzuweisen ist auch auf die von der Bundesregierung und den Regierungsfractionen im Rahmen der 14. AMG-Novelle vorgesehenen **Änderungen von Krankenhausentgeltgesetz und Bundespflegeverordnung.**

Bundesrat im Rahmen des 1. Durchgangs der 14. Novelle

Zu nicht kommerziellen klinische Prüfungen

Der Bundesrat unterstreicht unter Hinweis auf seinen Beschluss vom 9. Juli 2004 (BR-Drucksache 515/04 (Beschluss)) nochmals seine Auffassung, dass für nicht kommerzielle klinische Prüfungen (Therapieoptimierungsstudien) aufgrund deren Komplexität und Vielfalt mit praktischen Schwierigkeiten bei der Umsetzung der bisherigen gesetzlichen Regelungen gerechnet werden muss. Beispielhaft ist hier der Bereich der pädiatrischen Onkologie zu nennen. Die Rahmenbedingungen nicht kommerzieller klinischer Prüfungen mit zugelassenen Arzneimitteln sollten in der nationalen Gesetzgebung berücksichtigt werden. Der Bundesrat, bedauert, dass dies bisher noch nicht in ausreichendem Maße geschehen ist.

Auch das Europäische Parlament und der Rat betonen in der Richtlinie 2001/20/EG vom 4. April 2001 (EU-GCP-Richtlinie), dass nicht kommerzielle klinische Prüfungen, die von Wissenschaftlern ohne Beteiligung der pharmazeutischen Industrie durchgeführt werden, einen hohen Nutzen für die betroffenen Patientinnen und Patienten haben können. In der Kommissionsrichtlinie 2005/28/EG vom 8. April 2005 werden Rahmenbedingungen für diese klinischen Prüfungen abgesteckt **(Erleichterungen in der Herstellung, Einfuhr, Kennzeichnung der Prüfpräparate sowie in der Dokumentation und Archivierung der Dokumente)**. Bisher wurde in der entsprechenden Verordnung zum Arzneimittelgesetz (Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln am Menschen (GCP-V)) vom 9. August 2004 lediglich eine vereinfachte Kennzeichnung zugelassener Prüfpräparate festgelegt.

Der Bundesrat äußert seine Besorgnis darüber, dass es sich in der Praxis nachteilig auf die betroffenen Patientinnen und Patienten auswirkt, wenn die Möglichkeiten, die die EU-GCP-Direktive bezüglich der nicht kommerziellen klinischen Prüfungen eröffnet, nicht ausgeschöpft werden. Auch in anderen europäischen Ländern wird die Notwendigkeit eines Kompromisses zwischen den Anforderungen der GCP-Richtlinie und der notwendigen Förderung nicht kommerzieller klinischer Prüfungen mit (zugelassenen) Arzneimitteln gesehen.

Der Bundesrat bittet daher die Bundesregierung, auch vor dem Hintergrund der Richtlinie 2005/28/EG vom 8. April 2005, nochmals nachdrücklich den **praktikablen Fortbestand nicht kommerzieller klinischer Prüfungen mit zugelassenen Arzneimitteln durch entsprechende rechtliche Berücksichtigung im Arzneimittelgesetz und der GCP-V zu gewährleisten**. Es wird daher vorgeschlagen, eine Begriffsbestimmung für "nicht kommerzielle klinische Prüfung" in das Arzneimittelgesetz aufzunehmen und Erleichterungen in der Durchführung dieser Prüfungen bei einer Änderung der GCP-V zu berücksichtigen (z. B. **Erleichterungen der Dokumentations- und Mitteilungspflichten des Sponsors; Reduzierung der Frequenz von Monitorbesuchen**).

Ausgangssituation ist:

Klinische Prüfungen werden durch eine Definition im europäischen und deutschen Recht beschrieben und von den daran anknüpfenden Regelungen erfasst.

etwas zur Begrifflichkeit:

Nichtkommerzielle klinische Prüfungen

Verwandte Begriffe

investigator initiated trials / studies (IIT, IIS)

Therapieoptimierungsstudien

Begriff

Ohne industriellen Sponsor

Formen finanzieller Beteiligung durch pharmazeutische Unternehmen

Arbeitsbegriff

Tauglich für deutsche Rechtsvorschriften ?

Sofern solche Prüfungen unter die europäische/deutsche Begriffsbestimmung für klinische Prüfungen fallen, gelten die Anforderungen der §§ 40 ff. AMG sowie der einschlägigen Rechtsverordnungen, insbesondere der GCP-Verordnung

Regelungen für nicht kommerzielle Studien bewegen sich in einem Bereich, der durch verschiedene Anforderungen geprägt wird:

Schutz der Rechte der Probanden und Patienten, einschließlich der finanziellen Vorsorge für den Schadensfall

ordnungsgemäße Durchführung zur Erzielung valider Ergebnisse, die wissenschaftlich fundierte Schlussfolgerungen zulassen

s. § 1 der GCP-Verordnung:

„Rechte, Sicherheit, Wohlergehen betroffener Personen“

„Ergebnisse der klinischen Prüfung glaubwürdig“

Daneben steht die berechtigte Erwartung (und verfassungsrechtliche Notwendigkeit), dass die Rechtsvorschriften dem Erfordernis der **Verhältnismäßigkeit** entsprechen, mithin auch bei solchen klinischen Prüfungen erfüllbar sind, die ohne einen industriellen Sponsor durchgeführt werden.

Grundsatz

Anforderungen, die dem Patientenschutz bzw. Probandenschutz dienen, müssen in jedem Fall erfüllt werden

Insbesondere

Zustimmendes Votum einer nach Landesrecht zuständigen unabhängigen interdisziplinär besetzten Ethik-Kommission

Genehmigung durch die zuständige Bundesoberbehörde

Probandenversicherung

Auch die Anforderungen, die der GCP-gerechten Durchführung dienen sind einzuhalten, dabei sind aber bei Ausgestaltung dieser Anforderungen

Besonderheiten solcher Prüfungen zu berücksichtigen.

Bei Vorschlägen zu Fragen und Problemen bei der Anwendung von Vorschriften des Arzneimittelgesetzes und entsprechender Verordnungen auf nicht kommerzielle Studien werden zwei unterschiedliche Lösungsansätze deutlich:

Von Seiten der Hochschulen wird häufig vorgeschlagen, von vornherein die Sonderstellung solcher Studien durch eine ausdrückliche gesetzliche Definition anzuerkennen und infolgedessen ausdrücklich besondere Bestimmungen für diese Studien vorzusehen. Dies greift auch der Bundesrat auf.

Der andere Ansatz, der im Arzneimittelgesetz und in der GCP-Verordnung verfolgt worden ist, verwendet den Begriff „nicht kommerziell“ ebenso wenig wie den Begriff „Therapieoptimierungsstudien“, weil diese für eine gesetzliche Regelung im deutschen Recht nicht hinreichend klar sind und im übrigen die Frage aufwerfen, ob sie angesichts der Schutzziele der Regelungen als Kriterium für Sondervorschriften geeignet wären.

Das bedeutet aber nicht, dass nicht – wenn immer erforderlich und vertretbar – die spezifischen Bedingungen dieser Studien berücksichtigt worden sind und werden.

Rechtslage bestimmt durch europäische und deutsche Gesetzgebung einschlägige Rechtsvorschriften

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

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

**Arzneimittelgesetz in der Fassung der 12. AMG-Novelle
s. auch Entwurf der 14. AMG-Novelle und Stellungnahme des Bundesrates**

**GCP-Verordnung vom 9.8. 2004
sind deren Inhalte, insbesondere Erleichterungen schon allen Beteiligten
bekannt**

einschlägige Aussagen im europäischen Recht

Richtlinie 2001/20/EG

Erwägungsgrund:

(14) Nichtkommerzielle klinische Prüfungen, die von Wissenschaftlern ohne Beteiligung der pharmazeutischen Industrie durchgeführt werden, können einen hohen Nutzen für die betroffenen Patienten haben. Daher sollte die Richtlinie die besondere Situation der Prüfungen berücksichtigen, deren Konzept keine besondere Herstellung oder Verpackung erfordert, falls diese Prüfungen mit Arzneimitteln, für die im Sinne der Richtlinie 65/65/EWG eine Genehmigung für das Inverkehrbringen erteilt wurde und die gemäß den Vorschriften der Richtlinien 75/319/EWG und 91/356/EWG hergestellt oder importiert wurden, durchgeführt werden, und zwar bei Patienten mit denselben Merkmalen wie die, die von dem in der Genehmigung für das Inverkehrbringen genannten Anwendungsgebiet abgedeckt sind. Die Kennzeichnung der Prüfpräparate für derartige Prüfungen sollte den vereinfachten Bestimmungen unterliegen, die in den Leitlinien über gute Herstellungspraxis bei Prüfpräparaten und in der Richtlinie 91/356/EWG niedergelegt sind.

Artikel 14

Etikettierung

Für Prüfpräparate werden die Angaben, die zumindest in der bzw. den Amtssprachen des Mitgliedstaats auf der äußeren Verpackung von Prüfpräparaten oder, sofern keine äußere Verpackung vorhanden ist, auf der Primärverpackung aufgeführt sein müssen, von der Kommission in dem gemäß Artikel 19 a der Richtlinie 75/319/EWG zu erstellenden Leitfaden für die gute Herstellungspraxis für Prüfpräparate veröffentlicht.

Zusätzlich legt dieser Leitfaden angepasste Bestimmungen über die Kennzeichnung von Prüfpräparaten für klinische Prüfungen mit folgenden Merkmalen fest:

— das Konzept der Prüfung erfordert keine besondere Herstellung oder Verpackung;

— die Prüfung wird mit Arzneimitteln durchgeführt, für die in den von der Studie betroffenen Mitgliedstaaten eine Genehmigung für das Inverkehrbringen im Sinne der Richtlinie 65/65/EWG erteilt wurde und die gemäß den Vorschriften

der Richtlinie 75/319/EWG hergestellt oder importiert wurden;
— die an der Prüfung beteiligten Patienten besitzen dieselben Merkmale, wie die, die von dem in der oben erwähnten Genehmigung genannten Anwendungsgebiet abgedeckt sind.

RICHTLINIE 2005/28/EG DER KOMMISSION vom 8. April 2005

Erwägungsgrund

' (11) Nichtkommerzielle klinische Prüfungen, die von Wissenschaftlern ohne Beteiligung der pharmazeutischen Industrie durchgeführt werden, können einen hohen Nutzen für die betroffenen Patienten haben. In der Richtlinie 2001/20/EG wird die besondere Situation dieser nichtkommerziellen klinischen Prüfungen anerkannt. Insbesondere sollten, falls Prüfungen mit zugelassenen Arzneimitteln und bei Patienten mit denselben Merkmalen durchgeführt werden, wie die, die von dem zugelassenen Anwendungsgebiet abgedeckt sind, Anforderungen im Hinblick auf Herstellung oder Einfuhr, die von diesen zugelassenen Arzneimitteln bereits erfüllt werden, berücksichtigt werden. Aufgrund der spezifischen Bedingungen, unter denen nichtkommerzielle Prüfungen durchgeführt werden, könnte es jedoch erforderlich sein, dass die Mitgliedstaaten, um den Anforderungen der vorliegenden Richtlinie insbesondere im Hinblick auf die Bedingungen für die Genehmigung der Herstellung oder Einfuhr und die für die als fortlaufende Akte zu führende Dokumentation (Trial Master File) vorzulegenden und zu archivierenden Dokumente zu entsprechen, nicht nur dann spezifische Modalitäten für diese Prüfungen vorsehen, wenn sie mit zugelassenen Arzneimitteln und bei Patienten mit denselben Merkmalen durchgeführt werden. Aufgrund der Bedingungen, unter denen die nichtkommerziellen Prüfungen von der öffentlichen Forschung durchgeführt werden und der Orte, an denen diese Prüfungen stattfinden, ist die Anwendung bestimmter Einzelheiten der guten klinischen Praxis unnötig oder durch andere Mittel sichergestellt. Die Mitgliedstaaten gewährleisten in diesen Fällen, wenn sie spezifische Modalitäten vorsehen, die Einhaltung der Ziele des Schutzes der Rechte der Patienten, die an der Prüfung teilnehmen sowie generell die korrekte Anwendung der Grundsätze der guten klinischen Praxis. Die Kommission erarbeitet einen Entwurf mit diesbezüglichen Leitlinien.

-Artikel 1 Abs. 4

(4) Die Mitgliedstaaten können die besondere Situation von Prüfungen berücksichtigen, deren Konzept keine besondere Herstellung oder Verpackung erfordert, falls diese Prüfungen mit Arzneimitteln durchgeführt werden, für die im Sinne der Richtlinie 2001/83/EG eine Genehmigung für das Inverkehrbringen erteilt wurde und die gemäß den Vorschriften der genannten Richtlinie hergestellt oder importiert wurden und bei Patienten mit denselben Merkmalen wie die, die von dem in der Genehmigung für das Inverkehrbringen genannten Anwendungsgebiet abgedeckt sind. Die Kennzeichnung der Prüfpräparate für derartige Prüfungen sollte vereinfachten Bestimmungen unterliegen, die in den Leitlinien über gute Herstellungspraxis bei Prüfpräparaten niedergelegt sind.

ABSCHNITT 3

DIE SPONSOREN

Artikel 7

(1) Ein Sponsor kann seine prüfungsbezogenen Verantwortlichkeiten (engl. „trial related functions“) ganz oder teilweise an eine Einzelperson, ein Unternehmen, eine Institution oder eine Einrichtung delegieren. Dem Sponsor obliegt jedoch nach wie vor die Verantwortung dafür sicherzustellen, dass sowohl die Durchführung der Prüfungen als auch die aus diesen Prüfungen hervorgehenden abschließenden Daten den Anforderungen der Richtlinie 2001/20/EG sowie der vorliegenden Richtlinie entsprechen.

(2) Prüfer und Sponsor können identisch sein.

- Seitenumbruch - Bestimmte Erleichterungen insbesondere für die universitäre Forschung sind im Rahmen der 12. AMG-Novelle beschlossen worden. Dies betrifft die Herstellung von Prüfpräparaten in Krankenhausapotheken und anderen Apotheken. Zusätzliche Erleichterungen werden zur Zeit im Rahmen der 14. AMG-Novelle erörtert. Auch dabei geht es um Herstellungsschritte für Prüfpräparate, die möglicherweise ganz vom Erfordernis einer Herstellungserlaubnis ausgenommen werden.

Weitere insbesondere von Universitäten geforderten Erleichterungen für die Durchführung klinischer Prüfungen wurden in der GCP-Verordnung vom 9. August 2004 bereits berücksichtigt.

Wenn es sich bei den Prüfärzneimitteln um **zugelassene Arzneimittel** handelt, ergeben sich neben der vereinfachten **Kennzeichnung von Prüfpräparaten** (§ 5 Abs. 8 GCP-V) weitere erhebliche Erleichterungen für die Dossiers des Prüfärzneimittels in Abhängigkeit davon, ob dieses im Anwendungsbereich der Zulassung oder außerhalb des Anwendungsbereichs der Zulassung geprüft werden soll (§ 7 Abs. 5 GCP-V).

Hinsichtlich der Häufigkeit des Monitoring wird auf die Ausführungen in der "Leitlinie zur Guten Klinischen Praxis" verwiesen (CPMP/ICH/135/95). Unter 5.18.3 "Umfang und Art des Monitoring" wird dem Sponsor auferlegt, die klinischen Prüfungen angemessen zu überwachen. Damit wird ein in Abhängigkeit vom Prüfplan zu gestaltender Freiraum eingeräumt. Im übrigen wird derzeit geprüft, ob und inwieweit die Richtlinie 2005/28/EG durch weitere Änderungen der GCP-Verordnung umzusetzen ist (Umsetzungstermin 29.1.2006).

§ 5 GCP-Verordnung

(8) Bei Prüfpräparaten, die durch die zuständige Bundesoberbehörde **zugelassene Arzneimittel** sind oder für die die Kommission der Europäischen Gemeinschaften oder der Rat der Europäischen Union eine Genehmigung für das Inverkehrbringen gemäß Artikel 3 Abs. 1 oder 2 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur (ABl. EU Nr. L 136 S. 1) erteilt hat, und die **ohne zusätzliche Herstellungsmaßnahmen zur Verwendung in der klinischen Prüfung bestimmt sind, kann auf besondere Kennzeichnungen auf den Behältnissen und den äußeren Umhüllungen nach den Absätzen 2 bis 7 verzichtet werden, soweit es das Konzept der klinischen Prüfung erlaubt. Angaben nach Absatz 1 können auch in einem Begleitdokument aufgeführt werden.**

§ 7 GCP-Verordnung

(5) Abweichend von Absatz 4 Nr. 1 kann anstelle des Dossiers die **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) vorgelegt werden**, wenn es sich bei dem Prüfpräparat um ein Arzneimittel handelt, **das in einem Mitgliedstaat der Europäischen Union zugelassen** ist oder für das die Kommission der Europäischen Gemeinschaften oder der Rat der Europäischen Union eine Genehmigung für das Inverkehrbringen gemäß Artikel 3 Abs. 1 oder 2 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur (ABl. EU Nr. L 136 S. 1) erteilt hat und das in der klinischen Prüfung **gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) angewendet** werden soll. Soll das zugelassene Arzneimittel **abweichend von der Zusammenfassung** der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) angewendet werden, und handelt es sich dabei **ausschließlich um eine Abweichung von dem zugelassenen Anwendungsgebiet**, so sind in der Regel **keine zusätzlichen Daten zu Qualität, zu den Ergebnissen der pharmakologisch-toxikologischen Prüfung und zu klinischen Ergebnissen vorzulegen**; bei anderen Abweichungen sind **in Abhängigkeit von der Art der Abweichung zusätzliche Daten** zu Qualität, zu den Ergebnissen der pharmakologisch-toxikologischen Prüfung und zu klinischen Ergebnissen nur dann vorzulegen, wenn die in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) enthaltenen Angaben für die im Prüfplan vorgesehenen Anwendungsbedingungen nicht ausreichend sind. Wird das zugelassene Arzneimittel oder sein Wirkstoff von einem anderen als dem in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) bezeichneten Hersteller oder nach einem anderen Verfahren hergestellt, so sind in Abhängigkeit von der Art der Änderungen **zusätzliche Daten zur Qualität vorzulegen**. Soweit erforderlich, sind darüber hinaus weitere Ergebnisse zu pharmakologisch-toxikologischen Prüfungen und zusätzliche klinische Ergebnisse vorzulegen. Wird das zugelassene Arzneimittel verblindet, so sind in Abhängigkeit von den durchgeführten Maßnahmen zur Verblindung **zusätzliche Angaben zur Qualität vorzulegen**.