

Was ändert sich durch die 16.AMG-Novelle?

Prof. Dr. med. Sebastian Harder

Gesetze und Verordnungen

- **Clinical Trials Directive (CTD)**
 - **Arzneimittelgesetz (AMG)**
 - **GCP-Verordnung (GCP-V)**

 - **Neu ab 19. Oktober 2012: 2. Änderungsgesetz zu arzneimittelrechtlichen Vorschriften (16.AMG-Novelle)**
-

2. Änderungsgesetz zu Arzneimittelrechtlichen Verordnungen...

- **Wesentliche Änderungen:**
 - **neue Studientypen**
 - **Ausnahmen von Versicherungspflicht**
 - **nur noch 1 Prüfer (+ 1 Stellvertreter) pro Prüfstelle)**
-

AMG § 4 (bleibt)

- **23) Klinische Prüfung bei Menschen ist jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist, klinische oder pharmakologische Wirkungen von Arzneimitteln zu erforschen oder nachzuweisen ... mit dem Ziel, sich von der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit der Arzneimittel zu überzeugen**

Neue Studientypen im AMG

- **Klinische Prüfung § 40-42 (Phase I-IV)**
 - **Angeordnete Wirksamkeitsprüfung (Phase IV)**
 - **Angeordnete Unbedenklichkeitsprüfungen (Phase IV oder NIS s.u.)**
 - **Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfungen, die vom Inhaber der Zulassung auf eigene Veranlassung durchgeführt werden oder die ... angeordnet wurden**
 - **Untersuchungen, die dazu bestimmt sind, Erkenntnisse bei der Anwendung zugelassener oder registrierter Arzneimittel zu sammeln (AWB)**
 - **Alle anderen nichtinterventionellen Studien (§ 4)**
-

„Versicherung“ nach AMG

1. Die Probandenversicherung muss für den Fall der Tötung / Körper- und Gesundheitsverletzung bei Durchführung der Studie auch dann Leistungen gewähren, **wenn kein anderer für den Schaden haftet.**
2. Versicherung ersetzt nicht die gesetzliche Haftpflicht des Durchführenden / Veranlassers / Sponsors
3. **Verschuldensunabhängiger Direktanspruch** des Probanden gegen den Versicherer (Zugunstenversicherung)
4. Der Versicherer kann Ansprüche an Verursacher des Schadens stellen

AMG § 40 (1b) (neu)

- Einer Versicherung nach Absatz 1 Satz 3 Nummer 8 bedarf es nicht bei klinischen Prüfungen mit zugelassenen Arzneimitteln, wenn die Anwendung gemäß den in der Zulassung festgelegten Indikationen erfolgt und Risiken durch die Anwendung durch zusätzliche Untersuchungen oder durch Therapievergleich gering sind und sowohl eine anderweitige Versicherung für Prüfer und Sponsor besteht.

Darüber befindet dann die Ethik-Kommission?

AMG § 4 (25) Prüferdefinition (neu)

- **Prüfer ist in der Regel ein für die Durchführung der klinischen Prüfung bei Menschen in einer Prüfstelle verantwortlicher Arzt ...**
- **Wird eine klinische Prüfung in einer Prüfstelle von einer Gruppe von Personen durchgeführt, so ist der Prüfer der für die Durchführung verantwortliche Leiter dieser Gruppe.**
- **Wird eine Prüfung in mehreren Prüfstellen durchgeführt, wird vom Sponsor ein Prüfer als Leiter der klinischen Prüfung benannt.**

Prüfer: Neue Definitionen AMG

- **Prüfer (Investigator) ist verantwortlich für die Durchführung der Studie am Prüfzentrum**
 - **Prüfer ist Leiter der “Prüfgruppe”:**
§ 40 (1a) „Der Prüfer bestimmt angemessen qualifizierte Mitarbeiter der Prüfungsgruppe. Er hat sie anzuleiten und zu überwachen sowie ihnen die für die Durchführung der klinischen Prüfung erforderlichen Informationen zur Verfügung zu stellen“.
 - **Ein Stellvertreter muss benannt werden: vergleichbare Qualifikation wie Prüfer**
-

§ 40 AMG: Aufklärung Arztvorbehalt (bleibt)

- **(2) Die betroffene Person ist durch einen Prüfer, der Arzt ...oder durch ein Mitglied der Prüfgruppe, das Arzt ist...über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Prüfung ..aufzuklären...**
 - **Der betroffenen Person ist ferner Gelegenheit zu einem Beratungsgespräch mit einem Prüfer oder einem Mitglied der Prüfgruppe, das Arzt ...ist, über die sonstigen Bedingungen der Durchführung der klinischen Prüfung zu geben.**
-

Gesetzl. Verpflichtungen Prüfer im AMG/GCP-V (bleiben)

- **GCP-V § 12: Der Prüfer hat den Sponsor unverzüglich über das Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses, .. zu unterrichten und ihm anschließend einen ausführlichen schriftlichen Bericht zu übermitteln..**
- **Er hat ferner Meldeverpflichtungen gemäß § 67 AMG (Anmeldung) an das RP (macht i.d. Regel der Sponsor für ihn)**
- **Die Beendigung einer Studie wird durch den Prüfer an die Bundesoberbehörde gemeldet (macht i.d. Regel der Sponsor für ihn)**
- **Mit Etikkommission und anderen Behörden hat er sonst nichts zu tun, es sei, diese haben Fragen (zusätzliche Auskünfte im Falle des Todes eines Patienten)**

Bewertung durch EK (neu)

- **Bisherige Prüferinflation entfällt, nur noch Prüfer + Stellvertreter bewertungspflichtig**
 - **Neuer Schwerpunkt der Bewertung durch EK:**
 - **Organisation des Prüfzentrums**
 - **Qualitätsmanagement**
 - **Höheres Qualifikationsniveau des Prüfers (als Organisationsverantwortlicher)?**
 - **Keine Übergangsregelung**
-

Nochmal: AMG § 40 (1a)

- **Der Prüfer bestimmt angemessen qualifizierte Mitglieder der Prüfgruppe. Er hat sie anzuleiten und zu überwachen sowie ihnen die für ihre Tätigkeit im Rahmen der Durchführung der klinischen Prüfung erforderlichen Informationen, insbesondere den Prüfplan und die Prüferinformation, zur Verfügung zu stellen. Der Prüfer hat mindestens einen Stellvertreter mit vergleichbarer Qualifikation zu benennen.**

GCP-V § 8 (5) bleibt

EKs....prüfen die Qualifikation der Prüfer und die Geeignetheit der Prüfstellen in ihrem Zuständigkeitsbereich. Ihre diesbezügliche Bewertung.....

Typische Bewertungskriterien/Prüfpunkte:

- **Qualifikation der Prüfer (z. B. Weiterbildung/Prüferfahrung/studienbezogene Kenntnisse)**
 - **Infrastruktur des Zentrums/Personal**
 - **Ausrichtung und Größe der Praxis/Klinik**
 - **Verfügbarkeit/Anbindung an Notfallversorgung**
-

Prüfer "qualifikation" nach ICH-GCP

- **4.1.1 The investigator should:**
 - **Be qualified by education, training, and experience to assume responsibility for the proper conduct of the trial.**
 - **Meet all the qualifications specified by the applicable regulatory requirements**
-

Ethik-Kommission: Qualifikationsnachweise für Prüfer und Stellvertreter (neu)

- **Beruflicher Lebenslauf (1-2 Seiten) :**
Name, Dienstanschrift, derzeitige Tätigkeit, beruflicher Werdegang, Facharzt, Zusatzqualifikationen
- **Angaben zu bereits durchgeführten Arzneimittelprüfungen:**
Indikationsbereiche, EudraCT-Nr., Phasen der klinischen Prüfungen, eigene Funktion, Zeitraum der Mitwirkung
- **Fortbildungsnachweise zu AMG und ICH-GCP**
- **Für den leitenden Prüfer (LKP): Nachweis der 2-jährigen Erfahrung in der Durchführung klinischer Prüfungen**

Cave: Beta-Version, abzustimmen im Arbeitskreis im Juni 2013

Ethik-Kommission: Zusammensetzung der Prüfgruppe und berufliche Qualifikation ihrer Mitglieder (neu)

- **Aus wie vielen weiteren Personen besteht die Prüfgruppe mindestens (ohne Prüfer und Stellvertreter)?**
 - Wie viele Ärzte (ohne Prüfer und Stellvertreter) sind darunter?**
- **Welche berufliche Qualifikation bzgl. der Studienindikation setzen Sie bei den Ärzten Ihrer Prüfgruppe voraus?**
- **Welche berufliche Qualifikation setzen Sie bei den nichtärztlichen Mitgliedern Ihrer Prüfgruppe voraus?**
- **Bitte erläutern Sie knapp (z.B. in einer Tabelle), welche studienbezogenen Aufgaben Sie delegieren und welche Qualifikation Sie jeweils voraussetzen**
- **KEINE NAMEN und DOKUMENTE AD PERSONAM**

Cave: Beta-Version, abzustimmen im Arbeitskreis im Juni 2013

Ethik-Kommission: Erfahrungen der Mitglieder der Prüfgruppe mit der Durchführung klinischer Prüfungen (neu)

- Bitte geben Sie jeweils an, ob und welche Studienerfahrungen bei den ärztlichen und bei den nichtärztlichen Mitgliedern Ihrer Prüfgruppe für diese Studie erforderlich sind?**
- Welche Schulungsnachweise zum AMG, zur GCP-Verordnung und zur ICH-GCP-Leitlinie setzen Sie bei den Mitgliedern Ihrer Prüfgruppe voraus?**

Cave: Beta-Version, abzustimmen im Arbeitskreis im Juni 2013

Ethik-Kommission: Beschreibung der Prüfstelle (neu)

- **Bitte beschreiben Sie die Infrastruktur Ihrer Einrichtung (Räumlichkeiten/Mittel/Geräte bezogen auf die Studie, Verfügbarkeit einer Notfallversorgung sowie Anbindung an Krankenhaus bei Praxen).**
- **Bitte beschreiben Sie die Schwerpunkte der Behandlung in Ihrer Prüfstelle.**
- **Wie viele Studien führen Sie derzeit insgesamt in Ihrer Prüfstelle durch?**
- **Wie viele Patienten behandeln Sie durchschnittlich (z.B. pro Jahr) in der zu prüfenden Indikation?**
- **Wie viele Patienten planen Sie in diese Studie einzuschließen?**
- **Wie viele Studien in der gleichen Indikation führen Sie derzeit durch?**
- **Wie gehen Sie mit Studien gleicher Indikation bei ähnlichen Ein- und Ausschlusskriterien und sich überschneidenden Rekrutierungszeiten um?**

Cave: Beta-Version, abzustimmen im Arbeitskreis im Juni 2013

Keine Übergangsregelung

„Neues“ Format anzuwenden, wenn:

- neues Prüfzentrum eröffnet wird**
- der Hauptprüfer wechselt**
- nach Fluktuation nur noch 1 Prüfer an der Prüfstelle gemeldet ist**

2. Änderungsgesetz: Trivia

§ 4 (13) Nebenwirkungen

- **Alte Fassung: Nebenwirkungen sind die beim bestimmungsgemäßen Gebrauch eines Arzneimittels auftretenden schädlichen unbeabsichtigten Reaktionen.**
- **Neue Fassung: Nebenwirkungen sind bei Arzneimitteln, die zur Anwendung bei Menschen bestimmt sind, schädliche und unbeabsichtigte Reaktionen auf das Arzneimittel....**

Also auch sog. Arzneimittelfehler bei Verordnung und Einnahme

Zusammenfassung

- **Das “neue” AMG wird Auswirkungen auf die Organisationsstruktur der Prüfzentren haben**
- **Die Verantwortung des Prüfers als Leiter der Prüfgruppe steigt**
- **Hierauf wird auch der Schwerpunkt von Inspektionen zielen**

Konstellationen

Genehmigungsverfahren

- **Klinische Prüfung (AMG)**
- **Sonstige kontrollierte experimentelle Studie (=randomisierte Zuordnung, Vergleichsarm = RCT)**
- **Sonstige experimentelle Studie (= Belastungen durch Blutentnahmen und zusätzl. Untersuchungen)**
- **Nicht-interventionelle Studie (NI)**
- **Register**

Berufsrechtliche Beratung

Hessen - BO § 15 (alt)

Der Arzt muss sich vor der Durchführung **biomedizinischer Forschung am Menschen und epidemiologischen Forschungsvorhaben** durch eine bei der Ärztekammer oder bei einem Medizinischen Fachbereich gebildete Ethik-Kommission über die mit seinem Vorhaben verbundenen berufsethischen und berufsrechtlichen Fragen beraten lassen, sofern das betreffende Projekt nicht bereits durch eine der vorgenannten Ethik-Kommissionen beraten wurde.

Hessen - BO § 15 (neu ab Mitte 2013)

- § 15 Forschung
- (1) Ärztinnen und Ärzte, die sich an einem **Forschungsvorhaben beteiligen, bei dem in die psychische oder körperliche Integrität eines Menschen eingegriffen oder Körpermaterialien oder Daten verwendet werden, die sich einem bestimmten Menschen zuordnen lassen**, müssen sicherstellen, dass vor der Durchführung des Forschungsvorhabens eine **Beratung erfolgt**, die auf die mit ihm verbundenen berufsethischen und berufsrechtlichen Fragen zielt und die von einer bei der zuständigen Ärztekammer gebildeten Ethik-Kommission oder von einer anderen, nach Landesrecht gebildeten unabhängigen und interdisziplinär besetzten Ethik-Kommission durchgeführt wird. ...
- (2) In Publikationen von Forschungsergebnissen sind die Beziehungen der Ärztin oder des Arztes zum Auftraggeber und dessen Interessen offenzulegen.
- (3) Ärztinnen und Ärzte **beachten** bei der Forschung am Menschen nach § 15 Abs. 1 die in der **Deklaration von Helsinki** des Weltärztebundes niedergelegten ethischen Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen.

§ 15 BO: Beratung oder Pflicht zum positiven Votum?

- (1)...Beratung erfolgt.
- (3) ...beachten die DoH:
„ Die Planung und Durchführung eines jeden Versuches am Menschen sollte ... in einem Versuchsprotokoll niedergelegt werden. Dieses Protokoll sollte zur Beratung, Stellungnahme, Orientierung und, soweit angemessen, **Zustimmung** einer ...Ethik-Kommission vorgelegt werden.“