

7. DGRA-Jahreskongreß in Bonn:

Umsetzung des Review und Erfahrungen mit der 12. AMG-Novelle

Bericht von dem Jahreskongreß der Deutschen Gesellschaft für Regulatory Affairs (DGRA) vom 9. und 10. Juni 2005 in Bonn

Markus Ambrosius und Dr. Heike Wachenhausen

Anwaltskanzlei Sträter, Bonn

Der Jahreskongreß der Deutschen Gesellschaft für Regulatory Affairs (DGRA) fand unter großer Beteiligung der Pharmaindustrie am 9. und 10. Juni 2005 in Bonn statt. Über 300 Teilnehmer, darunter viele Absolventen des Master-Studienganges, nutzten die Gelegenheit, sich über aktuellste Entwicklungen im Bereich der nationalen und der europäischen Zulassung sowie der klinischen Prüfung von Arzneimitteln zu informieren. Der DGRA ist es gelungen, diese Veranstaltung als jährliches Treffen von pharmazeutischen Unternehmen, Behördenvertretern und Universitätsmitgliedern in Deutschland zu etablieren.

Innovationsstandort Deutschland stärken

Nach der Begrüßung durch den Präsidenten der Deutschen Gesellschaft für Regulatory Affairs (DGRA), Prof. Dr. K.-W. Glombitza, eröffnete Staatssekretär Dr. Klaus-Theo Schröder mit einem Referat über die Perspektiven der Arzneimittelzulassung in Deutschland den ersten Veranstaltungstag. In seinem Vortrag betonte er, daß notwendige Maßnahmen getroffen werden müßten, um eine Stärkung des Innovationsstandortes Deutschland für die Pharmaindustrie und einen Bedeutungsgewinn der deutschen Zulassungsbehörden in Europa zu erreichen. Die steigende Bedeutung der europäischen Zulassungsverfahren mache es notwendig, für eine leistungsfähige Zulassungsbehörde zu sorgen. Dies sei nicht nur im Interesse der Pharmaindustrie, sondern gerade auch im Interesse der Patienten. Es bestehe deshalb kein Gegeneinander von ökonomischen Interessen und dem Interesse an innovativen Arzneimitteln.

In diesem Zusammenhang hob Dr. Schröder die Bemühungen der Bundesregierung für eine Umwandlung des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in eine Deutsche Arzneimittel- und Medizinprodukteagentur hervor. Ziel dieses Gesetzgebungsvorhabens sei es, für mo-

derne Leistungsstrukturen, eine effektivere innere Organisation sowie ein effektiveres Management zu sorgen. Von besonderer Bedeutung sei es dabei, daß das BfArM so organisiert werde, daß den Antragstellern die Kommunikation mit der Behörde ermöglicht werde.

Obwohl das Errichtungsgesetz für eine deutsche Arzneimittelagentur derzeit von der Opposition gestoppt worden ist, meinte Dr. Schröder, daß die Aussicht bestehe, daß nach einer eventuellen Neuwahl das Gesetzgebungsverfahren im Herbst 2005 zügig zum Abschluß gebracht werden könne.

Neuregelungen des 14. AMG-Änderungsgesetzes

Ministerialrat Hans-Peter Hofmann (BMGS) befaßte sich mit den Einzelheiten des 14. AMG-Änderungsgesetzes. Es sei zu erwarten, daß das Gesetzgebungsverfahren mit der Sitzung des Bundesrates am 8. Juli 2005 erfolgreich abgeschlossen werden könne, so daß das Gesetz trotz eventueller Neuwahlen rechtzeitig in Kraft treten könne. Ein Ziel dieser Novelle sei der Interessenausgleich zwischen Originalherstellern und Generika-Unternehmen im Hinblick auf den Unterlagenschutz. Zudem sei beabsichtigt, das Pharmakovigilanzsystem für Arzneimittel zu stärken und für eine größere Transparenz behördlichen

Handelns für Antragsteller und Patienten zu sorgen. Ein besonderer Schwerpunkt bildet die Reduzierung der Verlängerungsverfahren.

Unterlagenschutz bei Euro-Generika

Die Neuregelungen zum Unterlagenschutz beruhen im wesentlichen auf der Verpflichtung zur Umsetzung der Richtlinie 2004/27/EG. In Deutschland werde die Umsetzung durch die Einfügung von Neuregelungen in §§ 24a ff. AMG sowie § 25 Abs. 9 AMG erfolgen.

Die Neuregelung zu den sog. Euro-Generika in § 24b Abs. 3 und 4 AMG werde es ermöglichen, auch auf die Unterlagen solcher Arzneimittel Bezug zu nehmen, die in Deutschland nicht zugelassen sind. Angesichts des Umstandes, daß für derzeit zugelassene Arzneimittel die bisherigen, nicht harmonisierten Schutzfristen weiter gelten, stellt sich die Frage, ob im Hinblick auf den Unterlagenschutz die deutsche zehnjährige Schutzfrist gilt oder aber diejenige des Landes, in dem das Referenzarzneimittel zugelassen ist. Bei einer solchen Konstellation müsse es auf die Schutzfrist des Referenzmitgliedstaates ankommen, sagte H.-P. Hofmann.

Durch das 14. AMG-Änderungsgesetz wird zudem eine Verpflichtung begründet, die Bezeichnung solcher Arzneimittel, die in anderen Mitgliedstaaten zugelassen sind, in die Packungsbeilage und Fachinformation mit aufzunehmen. Diese Verpflichtung erstreckt sich auf solche Arzneimittel, die zugunsten des pharmazeutischen Unternehmers, der Zulassungsinhaber in Deutschland ist, in anderen Mitgliedstaaten zugelassen sind, aber auch auf entsprechende Zulassungen verbundener Unternehmen oder von Lizenznehmern.

Stärkung des zentralen Zulassungsverfahrens

Im anschließenden Vortrag beschäftigte sich Dr. Susanne Keitel (BfArM) mit den Auswirkungen des

Review 2004 auf das europäische Zulassungssystem. Die neue europäische Gesetzgebung führe zu einer Stärkung des zentralen Zulassungsverfahrens. Ab dem 20. November 2005 dürfen danach Zulassungen für Arzneimittel, die neue Stoffe zur Behandlung von Krebs, neurodegenerativen Erkrankungen, Diabetes und HIV enthalten, nur noch im zentralen Verfahren zugelassen werden. Problematisch ist die Regelung für diejenigen Zulassungsverfahren, die solche neue Wirkstoffe betreffen, die unter den Anhang der Verordnung 726/2004/EG fallen, für die aber noch Zulassungsverfahren in den Mitgliedstaaten anhängig sind. Die nationalen Zulassungsbehörden würden sich bemühen, diese Verfahren noch vor dem 20. November 2005 abzuschließen. Sollte dies jedoch nicht gelingen, müßte die EMEA die entsprechenden Zulassungsverfahren fortführen.

Auch Zulassungsanträge für Generika könnten künftig bei der EMEA gestellt werden. Für biotechnologisch hergestellte Arzneimittel, sog. Biosimilars, bestehe ohnehin eine Verpflichtung, diese im zentralen Zulassungsverfahren zuzulassen. Aber auch für andere Arzneimittel, bei denen es sich um Generika von zentral zugelassenen Produkten handelt, sei das zentrale Zulassungsverfahren eröffnet.

Die Regelung zu den Euro-Generika war ebenfalls Thema des Vortrages von Dr. Keitel. Sie betonte, daß die zuständige Behörde desjenigen Landes, in dem keine Zulassung für das Referenzarzneimittel besteht, bei der betreffenden Zulassungsbehörde weitere Unterlagen zum Referenzarzneimittel anfordern könne. Noch nicht geklärt sei, ob hierdurch die Möglichkeit eröffnet würde, das komplette Dossier des Referenzpräparates anzufordern.

Änderungen für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentrale Verfahren

Dr. Christa Wirthumer-Hoche, Bundesministerium für Gesundheit und

Frauen, Wien, beschäftigte sich mit der besonderen Problematik des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung sowie des neuen zentralen Verfahrens. Sie betonte, daß die Antragsteller grundsätzlich berechtigt seien, zwischen dem Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dem dezentralen Verfahren zu wählen. Das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung könne auch dann durchgeführt werden, wenn das Arzneimittel im Referenzmitgliedstaat noch nicht zugelassen ist.

Von besonderer Bedeutung für die Pharmaindustrie ist die Frage, ob die Antragsteller im Rahmen des dezentralen Verfahrens und des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung weiterhin in der Lage sein werden, Meinungsverschiedenheiten zwischen den Concerned Member States (CMS) durch Rücknahme ihrer Anträge ein Schiedsverfahren zu vermeiden. Nach dem gegenwärtigen Stand der Diskussion mit der Europäischen Kommission würde eine Antragsrücknahme nach Tag 120 des dezentralen Verfahrens ein Schiedsverfahren nicht mehr verhindern können. Das gleiche gelte für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung. In der Coordination Group werde man sich jetzt zwar bemühen, zu einem Konsens zu gelangen. Sollte dies jedoch nicht gelingen, würde die Angelegenheit von der Coordination Group an die EMEA zur Durchführung eines Schiedsverfahrens verwiesen. Insbesondere dieser Aspekt löste eine rege Diskussion mit den Teilnehmern des Jahreskongresses aus.

Am Nachmittag des ersten Tages befaßte sich Dr. Ursula Föhr mit den Auswirkungen des Review auf die Pharmaindustrie in Europa. Sie betonte zunächst, daß zahlreiche Neuregelungen darauf abzielen, die Arzneimittelsicherheit zu stärken.

Mit der zugleich erfolgenden Beschränkung der Verlängerungsverfahren gehe eine verstärkte Verpflichtung der pharmazeutischen Industrie einher, für eine kontinuierliche Nutzen-Risiko-Bewertung ihrer Arzneimittel zu sorgen. Frag-

lich sei allerdings, inwieweit dabei sichergestellt werden müßte, daß das Zulassungsdossier nach Erteilung der Zulassung an neue Leitlinien angepaßt wird.

Das Fazit von Dr. Föhr zu den Auswirkungen des Review auf die forschende Arzneimittelindustrie fiel durchaus kritisch aus. Die Rahmenbedingungen für generische Hersteller hätten sich verbessert. Insbesondere würde sich die Unterlagenschutzfrist in den wichtigsten europäischen Märkten deutlich verkürzen. Auch die neuen Verfahrensregelungen wurden eher kritisch bewertet. Es bleibe abzuwarten, ob das dezentrale Verfahren wirklich einfacher und besser funktioniere als das bisherige Verfahren der gegenseitigen Anerkennung. Insbesondere sei der Versuch einer Definition des Begriffes der schwerwiegenden Gefahr für die öffentliche Gesundheit durch die Europäische Kommission noch nicht hinreichend präzise.

Anstrengungen der EMEA

Im Anschluß daran stellte Dr. Sabine Haubenreisser (EMEA) die Implementierung des Review aus Sicht der EMEA dar. Einen besonderen Schwerpunkt legte sie dabei auf die neue Zusammensetzung des CPMP und dessen Vorbereitung auf die neue Rechtslage. Die Integration der Mitglieder aus den osteuropäischen Staaten sei gut gelungen. Diese hätten bereits im Rahmen des CADREAC-Agreements und durch das PERF-Programm ausreichend Erfahrungen mit der Funktionsweise der EMEA und ihrer Ausschüsse gesammelt. Im übrigen habe die EMEA zahlreiche Leitlinien veröffentlicht, die sich mit der Umsetzung des Review befassen. Dr. Haubenreisser verwies auf die Homepage der EMEA, in der diejenigen Leitlinien, die bereits zur Konsultation freigegeben sind, sowie weitere Leitlinien, die noch erarbeitet werden müssen, aufgeführt sind.

Kooperation von EMEA und FDA

Die intensiviertere Kooperation zwischen der FDA und der EMEA wurde in einem gemeinsamen Vortrag von Dr. Haubenreißer und Dr. Murray Lumpkin (FDA) beleuchtet. Beide Behörden haben eine verstärkte bilaterale Kooperation miteinander vereinbart. Dr. Lumpkin wies darauf hin, daß es auch schon in der Vergangenheit persönliche Kontakte zwischen Mitarbeitern der EMEA und der FDA gegeben habe. Die neue Vereinbarung zwischen beiden Institutionen erlaube es jedoch, über persönliche Kontakte hinaus auf formeller Grundlage die Zusammenarbeit zu intensivieren. Darüber hinaus sei im Rahmen eines Pilotprogrammes angestrebt, der Pharmaindustrie eine parallel ablaufende wissenschaftliche Beratung durch beide Behörden anzubieten. So sei es möglich, innerhalb von 70 Tagen wissenschaftliche Beratung durch beide Behörden zu erhalten.

Dr. Lumpkin stand auch am Ende des ersten Kongreßtages im Mittelpunkt der Aufmerksamkeit. Er erhielt von Dr. Ulrich Granzer, Vorsitzender der DGRA, die Walter-Cyran-Medaille überreicht. Diese Medaille wird auf dem Jahreskongreß solchen Personen verliehen, die sich um die Belange der Regulatory Affairs auf nationaler oder internationaler Ebene besonders verdient gemacht haben. Dr. Lumpkin ist Acting Deputy Commissioner, International and Special Programs, der FDA.

Erfahrungen nach Inkrafttreten der 12. AMG-Novelle

Der zweite Tag des DGRA-Jahreskongresses war insgesamt der 12. AMG-Novelle gewidmet. Etwa ein Jahr nach Inkrafttreten der 12. AMG-Novelle konnten nun die ersten Erfahrungen im Zusammenhang mit der Umsetzung der neuen gesetzlichen Vorgaben zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln ausgetauscht werden. Vertreter der

beiden Bundesoberbehörden BfArM und PEI, eine Vertreterin der Pharmaindustrie, der Vorsitzende des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen sowie ein Vertreter der Rechtsanwaltsseite stellten ihre Sichtweisen dar. Dieses Bild war insgesamt facettenreich. Es zeigte sich jedoch auch, daß trotz der teilweise unterschiedlichen Interessenlage durchaus breite Akzeptanz besteht. Diese äußerte sich insbesondere in sehr konstruktiven Diskussionen im Anschluß an die jeweiligen Vorträge.

Zufriedenstellende Bearbeitungszeiten bei den Bundesoberbehörden

Zunächst stellte PD Dr. med. Thomas Sudhop (BfArM) das behördliche Genehmigungsverfahren und den Umgang der Bundesoberbehörde mit den neuen Anforderungen dar. Hierbei ging er insbesondere auf die Versagungsgründe der Bundesoberbehörde nach § 42 Abs. 2 AMG ein und machte deutlich, daß die Bundesoberbehörde wesentlich weniger Versagungsgründe hat als die zuständige Ethik-Kommission, die die klinische Prüfung ebenfalls beurteilt. Insofern ist der Prüfungsumfang für die Bundesoberbehörde nicht deckungsgleich mit dem Prüfungsumfang, den die Ethik-Kommissionen im Rahmen des Genehmigungsverfahrens haben. Besonders interessant war die Vorstellung der Studienstatistik für den Zeitraum von 1999 bis 2004. Erwartungsgemäß war im Jahr 2004 die Zahl der vorgelegten Prüfpläne nach dem bisherigen Vorlageverfahren bis August 2004 zunächst stark angestiegen. Nach Inkrafttreten der 12. AMG-Novelle dauerte es, bis die ersten Antragstellungen nach dem neuen Genehmigungsverfahren erfolgten. Viele Sponsoren nutzten offenbar noch das bisherige Vorlageverfahren. Das neue Genehmigungsverfahren wurde zunächst mit Skepsis betrachtet. Dr. Sudhop erklärte jedoch, daß er in Zukunft mit mindestens 20 bis 30 Anträgen pro Woche rechne. Eine

stark ansteigende Anzahl von Anträgen sei bereits zu verzeichnen. Auch die Zahl der formellen Mängel gehe stark zurück, da inzwischen bei Sponsoren und Bundesoberbehörde ein wesentlich sicherer Umgang mit den neuen Regelungen bestehe.

Anschließend wurde über die Einreichung von Amendments im laufenden Verfahren diskutiert. Das BfArM erwartet von den Sponsoren, daß Amendments erst nach Genehmigung der klinischen Prüfung entsprechend den Vorgaben gemäß § 10 GCP-V eingereicht werden. Dr. Sudhop hob jedoch noch einmal hervor, daß eine klinische Prüfung erst nach ordnungsgemäßem Abschluß des Amendment-Verfahrens beginnen dürfe. Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (SUSARs) seien ebenfalls nicht während des laufenden Genehmigungsverfahrens einzureichen, es sei denn, diese Meldungen hätten Auswirkungen auf die aktuelle Risiko-Nutzen-Abwägung. Prof. Dr. med. Doppelfeld (Vorsitzender des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen) stimmte dieser Einschätzung zu und erklärte, daß sich die Ethik-Kommissionen bei Meldungen von SUSARs genauso verhalten wollen wie die Bundesoberbehörde. Angesichts der Flut von Meldungen durch die Sponsoren insbesondere an die Ethik-Kommissionen wurde von Dr. Sudhop ange-regt, bei klinischen Prüfungen ein Data-Safety-Committee einzurichten, das sämtliche Meldungen auswertet.

Sinkende Zahl nicht-kommerzieller Antragsteller

Dr. Hartmut Krafft (Paul Ehrlich-Institut) stellte die Erfahrungen seiner Behörde mit der Umsetzung der 12. AMG-Novelle dar. Die von ihm vorgestellten Statistiken zeigten ähnliche Ergebnisse wie die des BfArM. Die durchschnittlichen Bearbeitungszeiten bei der Genehmigung klinischer Prüfungen durch das PEI liegen insgesamt unter den Zeiten, die durch den Gesetzgeber für das je-

weilige Verfahren vorgesehen sind. Insofern seien die Erfahrungen im Zusammenhang mit dem Genehmigungsverfahren gerade hinsichtlich der Bearbeitungszeiten positiv zu bewerten. Die Zahl der nicht-kommerziellen Antragsteller war im Verhältnis zu den kommerziellen Antragstellern bisher eher gering. In der anschließenden Diskussion zeigte sich, daß offenbar gerade bei Kliniken und nicht-kommerziellen Antragstellern erhebliche Unsicherheiten bestehen. Prof. Dr. med. Doppelfeld berichtete sogar, daß die Anträge aus dem nicht-kommerziellen Bereich insbesondere aus den Kliniken selbst bis zu 50 % zurückgegangen seien. Hier zeigen sich deutliche Umsetzungsschwierigkeiten.

Weitere Harmonisierung erforderlich

Die Sichtweise der Pharmaindustrie stellte Monika Richter (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG) in ihrem Vortrag dar. Sie ging zunächst auf den Stand der Umsetzung der Clinical Trial Directive in Europa ein. Eine völlige Harmonisierung auf europäischer Ebene werde nach ihrer Auffassung deswegen nicht erreicht, weil zusätzliche nationale Anforderungen im Genehmigungsverfahren gestellt würden. Dies zeige sich beispielsweise schon darin, daß auf nationaler Ebene verschiedene Antragsformulare verwendet würden. Positiv sei die Reduzierung der Bearbeitungszeiten zu bewerten. Allerdings ließe sich auch feststellen, daß die 14-Tage-Frist bei Phase-I-Studien in der Praxis nicht umgesetzt werde. In der anschließenden Diskussion forderte M. Richter nicht nur eine Harmonisierung innerhalb der europäischen Mitgliedstaaten, sondern auch eine Annäherung zwischen FDA und Europa. Die Pharmaindustrie erwarte dringend eine Vereinfachung der Verfahren, damit klinische Prüfungen auf europäischer und internationaler Ebene insgesamt beschleunigt werden könnten.

Ethik-Kommissionen fassen wichtige Beschlüsse

Der Vorsitzende des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen, Prof. Doppelfeld, sprach über das Verfahren bei den Ethik-Kommissionen, Ablauf und Kriterien sowie Besonderheiten bei multizentrischen Studien. Neben den Voraussetzungen für den Beginn einer klinischen Prüfung ging er insbesondere auf die Bildung der Ethik-Kommissionen nach Landesrecht ein. Derzeit würden die Landesheilberufs-/Hochschulgesetze u. a. auch im Hinblick auf Haftpflichtfragen überarbeitet. Ein weiterer Kernpunkt des Vortrages von Prof. Doppelfeld waren die Antragsmodalitäten bei den Ethik-Kommissionen. Nach der 6. Sommertagung des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommission, die am 3. und 4. Juni 2005 in Berlin stattgefunden hat, konnten erfreulicherweise einige wichtige Beschlüsse gefaßt werden. Unter anderem verzichteten die Ethik-Kommissionen auf eigene Antragsformulare zugunsten der ausschließlichen Verwendung von Modul 2. Des Weiteren werde bei multizentrischen klinischen Prüfungen die formale Vollständigkeit eines Antrages anhand einer einheitlichen Checkliste geprüft. Weitere Beschlüsse betrafen die Prüfung der Qualifikation der Prüfstelle und des Prüfers sowie die Anzahl der einzureichenden Antragsunterlagen. Die Beschlüsse des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen können über die Homepage www.ak-med-ethik-komm.de abgerufen werden.

Thema der anschließenden Diskussion war die Frage der Erweiterung von zunächst als monozentrische Prüfung beantragten Studien, die später in eine multizentrische Prüfung umgewandelt würde. Prof. Doppelfeld warnte vor der Umgehung der gesetzlichen Regelungen, riet jedoch zu einer pragmatischen Handhabung. Ein weiteres Diskussionsthema war die Abstimmung der Ethik-Kommissionen bei multizentrischen klinischen Prüfungen untereinander. Eine interne Befra-

gung habe ergeben, daß sich eine größere Anzahl der Ethik-Kommissionen tatsächlich nur auf die Überprüfung der Qualifikation der Prüfstelle und des Prüfers beschränken. Allerdings zeige die Praxis, daß auch inhaltliche Probleme im Zusammenhang mit dem Prüfplan an die federführende Ethik-Kommission weitergeleitet würden. Die Kooperation zwischen den Ethik-Kommissionen funktioniere jedoch insgesamt gut.

Geringe Haftungsrisiken für Ethik-Kommissionen und deren Mitglieder

Zu den haftungsrechtlichen Risiken für Ärztekammern und Mitgliedern der Ethik-Kommissionen nahm Rechtsanwalt Claus Burgardt (Anwaltskanzlei Sträter) Stellung. Hierzu beschrieb er zunächst den Prüfumfang der Ethik-Kommissionen nach der GCP-Verordnung und zeigte mögliche Fehlerquellen bei der Bewertung durch die Ethik-Kommissionen auf. Fehler könnten sich zum einen im Zusammenhang mit der eigentlichen Bewertung er-

geben, zum anderen aber auch im Hinblick auf die Überschreitung der gesetzlich vorgesehenen Fristen. C. Burgardt setzte sich mit den Voraussetzungen eines Amtshaftungsanspruches auseinander. Er wies darauf hin, daß bei einer fahrlässigen Fehlerbegehung nach § 839 Abs. 1 Satz 2 BGB eine Inanspruchnahme der Ethik-Kommissionen nur möglich sei, wenn der Verletzte nicht auf andere Weise Ersatz zu erlangen vermag. Durch die Probandenschutzversicherung wird indes vielfach eine anderweitige Ersatzmöglichkeit gegeben sein, so daß dann der Amtshaftungsanspruch nicht zum Tragen kommen wird. Eine persönliche Haftung des Ethik-Kommissionsmitgliedes komme nur in Betracht, wenn das Mitglied vorsätzlich oder grob fahrlässig gehandelt habe. Selbst wenn eine Haftung dem Grunde nach gegeben sei, müßte dadurch auch nachweislich ein kausaler Schaden entstanden sein, der in der Regel schwer zu beweisen sein dürfte. Als Fazit stellte er daher fest, daß Haftungsrisiken zwar bestehen, diese aber verhältnismäßig gering seien.

Korrespondenz:

Markus Ambrosius und
Dr. Heike Wachenhausen,
Anwaltskanzlei Sträter,
Kronprinzenstr. 20,
53173 Bonn (Germany)