

Gemeinsame Stellungnahme von DKG und KKS-Netzwerk zum Gesetzesentwurf der Bundesregierung zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 16.03.2009 (Bundestags-Drucksache 16/12256)

Zu Artikel 1 – Änderung des Arzneimittelgesetzes

Hintergrund:

Klinische Studien sind ein notwendiges und unverzichtbares Instrument für jeden Fortschritt in der Medizin. Die für eine Zulassung neuer Arzneimittel notwendigen Studien werden in aller Regel von der pharmazeutischen Industrie in Auftrag gegeben. Diese Erprobung erfolgt bei einer im Verhältnis zu den späteren Anwendern relativ gut definierten und kleinen Patientengruppe. Viele Bereiche der Weiterentwicklung medizinischer Verfahren, die im Zusammenhang mit der Anwendung von Arzneimitteln stehen, werden jedoch nicht über klinische Studien der Industrie auf den Weg gebracht. Hier erfüllen die so genannten nicht-kommerziellen klinischen Studien, die von der Wissenschaft initiiert werden und die zumeist an Fragen aus der klinischen Versorgungspraxis anknüpfen, eine medizinisch und gesellschaftlich wichtige Funktion. Ohne nicht-kommerzielle klinische Studien sind viele Fortschritte in der Medizin zur Optimierung von Versorgungsleistungen, zur Minimierung von Risiken für Patienten und zum Ausschluss unwirksamer Verfahren und Produkte nicht möglich.

Für die nicht-kommerziellen klinischen Studien erweist sich die Finanzierung dabei als eine besondere Hürde. Die Fördermittel der Forschungsförderer sind begrenzt und die Grundfinanzierung der Universitätsmedizin für die Forschung ist faktisch rückläufig. Die nicht-kommerziellen Sponsoren treffen daher Regelungen, die zu einem erhöhten Bürokratieaufwand führen, ohne gleichzeitig erkennbare Erhöhung der Sicherheit, in besonderem Maße.

Der Deutsche Bundestag hat diese besondere Situation und die Bedeutung der nicht-kommerziellen Forschung in seiner Entschließung vom Oktober 2007 gewürdigt. Als umso bedauerlicher empfinden wir es, dass der Entwurf für die 15. Novellierung des Arzneimittelgesetzes nicht die in mehreren Treffen im Bundesministerium für Gesundheit angesprochenen notwendigen Erleichterungen vorsieht, die zu einer Verringerung des rein administrativen Aufwands der Durchführung einer klinischen Prüfung beigetragen hätten und daher gerade für den Bereich der nicht-kommerziellen klinischen Forschung sehr wichtig gewesen wären.

Auch wenn wir – entsprechend unserer Stellungnahme zum Referentenentwurf vom 22.12.2008 – in einigen Punkten Verbesserungsbedarf sehen, möchten wir uns nachfolgend auf zwei wesentliche Punkte beschränken:

1. eine Angleichung der Definition des Prüfers an die zugrunde liegende europäische Richtlinie 2001/20/EG in § 4 Abs. 25 (Artikel 1 Nummer 4).
2. Befreiung von der Pflicht zum Abschluss einer Probandenversicherung nach AMG § 40 Abs. 1 Satz 3 Nr. 8. (Artikel 1 Nummer 43)

ad 1) zu Artikel 1 Nummer 4: § 4 AMG Sonstige Begriffsbestimmungen

Wir schlagen vor, die Formulierung in § 4 Abs. 25 AMG an die Formulierung der zugrunde liegenden Richtlinie 2001/20/EG dahingehend anzugleichen, dass das Konzept eines verantwortlichen Arztes pro Prüfstelle konsequent auch im AMG verfolgt wird. Hierzu schlagen wir folgende Formulierung vor:

„Prüfer ist in der Regel ein für die Durchführung der klinischen Prüfung bei Menschen in einer Prüfstelle verantwortlicher Arzt oder in begründeten Ausnahmefällen eine andere Person, deren Beruf auf Grund seiner wissenschaftlichen Anforderungen und der seine Ausübung voraussetzenden Erfahrungen in der Patientenbetreuung für die Durchführung von Forschungen am Menschen qualifiziert. Wird eine klinische Prüfung in einer Prüfstelle von einer Gruppe von Personen durchgeführt, so ist der Prüfer der für die Studiendurchführung an der Prüfstelle verantwortliche Leiter dieser Gruppe. Das weitere von diesem Prüfer für die Durchführung der klinischen Prüfung benannte ärztliche Personal – oder in begründeten Ausnahmefällen andere Personen nach Satz 1 – wird als Zweitprüfer bezeichnet und vom Prüfer angeleitet und überwacht. Wird eine Prüfung in mehreren Prüfstellen durchgeführt, benennt der Sponsor einen der beteiligten Prüfer, der eine mindestens zweijährige Erfahrung in der klinischen Prüfung von Arzneimitteln nachweisen kann, als Leiter der klinischen Prüfung.“

Damit gäbe es an jeder Prüfstelle einen Prüfer (den verantwortlichen Arzt) sowie ggf. weitere Mitglieder der Prüfgruppe. Alle ärztlichen Tätigkeiten (einschließlich der Aufklärung der Patienten / Probanden) sind in der Verantwortung des Prüfers delegierbar, wobei die Aufklärung von Patienten nur an ärztliche Mitglieder der Prüfgruppe delegierbar ist. Die Änderung bedingt eine Folgeänderung in § 40 Abs. 2 AMG:

„... aushändigen. Der Prüfer kann die Aufklärung an Zweitprüfer delegieren, diese Delegation ist entsprechend zu dokumentieren. Der betroffenen Person...“

Durch die Unschärfe in der bisherigen Übersetzung werden in Deutschland alle Mitglieder einer Gruppe von Ärzten an einer Prüfstelle zu Prüfern. Dadurch werden Verantwortlichkeiten, Meldeverpflichtungen und Dokumentation auf alle Mitglieder der Prüfgruppe ausgeweitet. Dies führt zu einem unverhältnismäßigen bürokratischen Aufwand.

ad 2) zu Nummer 43: § 40 Abs. 1 Satz 3 Nummer 8 AMG – Allgemeine Voraussetzungen der klinischen Prüfung

Wir schließen uns der Empfehlung der Arbeitsgruppe Probandenversicherung an, die eine Befreiung von der Pflicht zum Abschluss einer Probandenversicherung nach AMG § 40 Abs. 1 Satz 3 Nr. 8 vorschlägt, sofern die studienbedingten, therapiebegleitenden Maßnahmen bei einer Studie mit zugelassenen Arzneimitteln im zugelassenen Anwendungsbereich als so risikoarm zu bewerten sind, dass neben den verpflichtend abgeschlossenen Versicherungen zur Arzthaftpflicht und zur Betriebshaftpflicht sowie der bestehenden Haftpflicht des pharmazeutischen Unternehmers eine gesonderte Probandenversicherung verzichtbar erscheint. Hierzu empfiehlt die Arbeitsgruppe folgende Ergänzung des Arzneimittelgesetzes: Einfügung eines 4. und 5. Satzes in § 40 Abs. 3 AMG:

„Die Versicherungspflicht kann entfallen, wenn es sich bei dem Prüfarzneimittel um ein zugelassenes Arzneimittel handelt, dessen Anwendung gemäß den in der Zulassung festgelegten Angaben für seine Anwendung erfolgt und zusätzliche Risiken durch studienbedingte invasive oder andere belastende Untersuchungen so minimal sind, dass eine Versicherungspflicht unangemessen erscheint. Die Entscheidung über die Befreiung von der Versicherungspflicht trifft auf Antrag die zuständige Ethikkommission.“

Zu den Erläuterungen verweisen wir auf die Vorabempfehlung der Arbeitsgruppe Probandenversicherung des Gesundheitsforschungsrats (siehe Anlage).

Beide Änderungen würden – wenn auch für alle klinischen Prüfungen gültig – insbesondere zu einer Entlastung der nichtkommerziellen klinischen Studien von unnötigem Bürokratieaufwand führen.

24. April 2009



Prof. Dr. Markus Löffler
Sprecher des Vorstands des KKS-Netzwerks



Dr. Johannes Bruns
Generalsekretär der DKG e. V.

Vorab-Empfehlung der Arbeitsgruppe des Gesundheitsforschungsrates (GFR) zu Problemen der Versicherung in klinischen Studien

Hintergrund:

Klinische Studien sind ein notwendiges und unverzichtbares Instrument für jeden Fortschritt in der Medizin. Jede Weiterentwicklung diagnostischer und therapeutischer Verfahren und hier namentlich im Zusammenhang mit dem Einsatz von Arzneimitteln bedarf einer Erprobung und Überprüfung in klinischen Studien. Die für eine Zulassung neuer Arzneimittel notwendigen Studien werden in aller Regel von der pharmazeutischen Industrie in Auftrag gegeben. Diese Erprobung erfolgt bei einer im Verhältnis zu den späteren Anwendern relativ gut definierten und kleinen Patientengruppe. Viele Bereiche der Weiterentwicklung medizinischer Verfahren, die im Zusammenhang mit der Anwendung von Arzneimitteln stehen, werden jedoch nicht über klinische Studien der Industrie auf den Weg gebracht. Dort, wo ein ökonomisches Interesse fehlt oder wo auch keine gesetzlichen Verpflichtungen zu erfüllen sind, werden in der Regel von der Industrie auch keine klinischen Studien in Auftrag gegeben. Hier erfüllen die so genannten nicht-kommerziellen klinischen Studien, die von der Wissenschaft initiiert werden und die zu meist an Fragen aus der klinischen Versorgungspraxis anknüpfen, eine medizinisch und gesellschaftlich wichtige Funktion. Ohne nicht-kommerzielle klinische Studien sind viele Fortschritte in der Medizin zur Optimierung von Versorgungsleistungen, zur Minimierung von Risiken für Patienten und zum Ausschluss unwirksamer Verfahren und Produkte nicht möglich.

Klinische Studien sind in der wissenschaftlichen Vorbereitung, den Genehmigungs- und Controllingverfahren sowie in der Durchführung und Auswertung aufwändig und teuer. Für die nicht-kommerziellen klinischen Studien erweist sich die Finanzierung dabei als eine besondere Hürde. Die Fördermittel der Forschungsförderer sind begrenzt und die Grundfinanzierung der Universitätsmedizin für die Forschung ist faktisch rückläufig. Innerhalb der Gesamtkosten für klinische Studien sind die Aufwendungen für die Probandenversicherung oftmals eine sehr relevante Kostenposition. Insbesondere bei versorgungsnahen Studien stehen die Ausgaben für die Probandenversicherung meist nicht in angemessener Relation zu den der Studie zuschreibbaren Risiken. So liegen in der Regel bereits langjährige Erfahrungen in der Anwendung, in Fehlanwendungen und in Nebenwirkungen des in einer derartigen klinischen Studie untersuchten Arzneimittels vor. Das Risiko der Teilnahme an solchen klinischen Studien ist daher anders zu bewerten als beim Einsatz einer neu entwickelten Substanz. Hinzu kommt, dass im Hinblick auf das mit der Durchführung der Studie verbundene Risiko unterschiedliche Bewertungssysteme durch die Wissenschaft und die Versicherungswirtschaft existieren.

Bei einem Workshop des Gesundheitsforschungsrates im Dezember 2006 zu nicht-kommerziellen klinischen Studien wurde daher empfohlen, die Versicherungsproblematik im Rahmen einer Arbeitsgruppe aus Vertretern der Versicherungswirtschaft und der Wissenschaft zu adressieren und mögliche Empfehlungen auszuarbeiten. Im Oktober 2007 hat der Deutsche Bundestag eine Entschließung „Nichtkommerzielle klinische Studien in Deutschland voranbringen“ verabschiedet und darin ebenfalls die Empfehlung ausgesprochen, Gespräche zwischen der Versicherungswirtschaft und der Wissenschaft zu führen mit dem Ziel, dass „zukünftige Versicherungsbeiträge abgestuft entrichtet werden könnten“ (Bundestagsdrucksache 16 / 6775).

Die auf der Basis dieser Beschlüsse eingerichtete Arbeitsgruppe (Mitglieder: siehe Anlage) hat sich den mit der Probandenversicherung im Zusammenhang stehenden Fragen gewidmet und Material und Informationen aus verschiedenen Quellen zusammengetragen und bewertet. Auf der Basis der erhobenen Informationen wird die Arbeitsgruppe eine Reihe von Empfehlungen ausarbeiten, die sich an die Politik, an die Wissenschaft und an die Versicherungswirtschaft richten. Ein abschließendes Empfehlungspapier kann von der Arbeitsgruppe im laufenden Jahr fertig gestellt werden.

Angesichts der anstehenden Novellierung des AMG soll aber eine wichtige Empfehlung bereits vorab formuliert werden, die für viele versorgungsnah wissenschaftlich initiierte Studien wesentliche finanzielle Erleichterungen erbringen könnte, und die nach Ansicht der Arbeitsgruppe daher bereits bei dieser Novellierung berücksichtigt werden sollte.

Vorab-Empfehlung:

Die Arbeitsgruppe schlägt eine Befreiung von der Pflicht zum Abschluss einer Probandenversicherung nach AMG § 40 Abs. 1 Satz 3 Nr. 8 vor, sofern die studienbedingten Maßnahmen bei einer therapiebegleitenden oder therapievergleichenden Studie als so risikoarm zu bewerten sind, dass neben den verpflichtend abgeschlossenen Versicherungen zur Arzthaftpflicht und zur Betriebshaftpflicht sowie der bestehenden Haftpflicht des pharmazeutischen Unternehmers eine gesonderte Probandenversicherung verzichtbar erscheint. Hierzu empfiehlt die Arbeitsgruppe folgende Ergänzung des Arzneimittelgesetzes: Einfügung eines 4. und 5. Satzes in § 40 Abs. 3 AMG:

„Die Versicherungspflicht kann entfallen, wenn es sich bei dem Prüf Arzneimittel um ein zugelassenes Arzneimittel handelt, dessen Anwendung gemäß den in der Zulassung festgelegten Angaben für seine Anwendung erfolgt und zusätzliche Risiken durch studienbedingte invasive oder andere belastende Untersuchungen so minimal sind, dass eine Versicherungspflicht unangemessen erscheint. Die Entscheidung über die Befreiung von der Versicherungspflicht trifft auf Antrag die zuständige Ethikkommission.“

Erläuterung

1) Therapiebegleitende Untersuchungen

Viele therapiebegleitende Studien mit Arzneimitteln, die entsprechend ihrer Zulassung eingesetzt werden, beinhalten jenseits der Standardversorgung ergänzende diagnostische Interventionen, deren Risiko aber als minimal einzuschätzen ist. Dies gilt z.B. dann, wenn die zusätzlichen Maßnahmen allein in einer oder mehreren Blutentnahmen und der Untersuchung des Blutes bestehen. Solche therapiebegleitenden Interventionen, die nicht über zusätzliche diagnostische Maßnahmen hinausgehen, dienen dazu, neue Erkenntnisse im therapeutischen Standardspektrum zu gewinnen, um darüber eine differenziertere Therapiesteuerung gewährleisten zu können. Eine entsprechende Überprüfung von bestimmten Aspekten der Pharmakokinetik und von Arzneimittelwirkungen unter den Bedingungen der Standardversorgung ist erforderlich, da im Einzelfall nicht gesichert ist, in welchem Umfang die in kontrollierten Zulassungsstudien bei teilweise sehr hochselektionierten Patientengruppen gewonnenen Daten auf die Gesamtheit derjenigen Patienten übertragen werden kann, für deren Behandlung ein Arzneimittel zuge-

lassen ist. Pharmakokinetische Kenngrößen eines Arzneimittels wie seine Konzentrationen im Blut, die Geschwindigkeit des Abbaues in der Leber oder der Ausscheidung über die Niere können durch eine schwere Erkrankung wie z.B. eine Sepsis oder durch die gleichzeitige Gabe anderer Arzneimittel im Sinne unerwünschter Interaktionen so verändert sein, dass ein Therapieversagen oder Organschäden auftreten. Eine therapiebegleitende systematische Erhebung entsprechender Daten durch risikoarme, wenig belastende Interventionen führt somit zu klinisch wichtigen Erkenntnissen, die für die Sicherstellung des Therapieerfolges in der Standardversorgung, insbesondere bei besonders gefährdeten Patientengruppen, entscheidend sind. Derartige ergänzende diagnostische Maßnahmen mit minimalen Risiken können z. B. sein: zusätzliche Blutentnahmen, EEG- oder EKG-Messungen oder die Gewinnung von Abstrichen.

2) Therapievergleichende Studien, bei denen Arzneimittel entsprechend der in der Zulassung festgelegten Merkmalen eingesetzt werden.

Auch bei vielen Therapievergleichsstudien, bei denen Arzneimittel entsprechend der in der Zulassung festgelegten Merkmalen im Vergleich mit einem anderen Arzneimittel eingesetzt werden, beschränken sich die studienbedingten Maßnahmen oftmals auf eine zusätzliche Diagnostik, die mit nur minimalen Risiken verbunden ist. Neben dem Risiko zusätzlicher studienbedingter Maßnahmen besteht in kontrollierten Therapievergleichen das Risiko, dass Patienten in den Studienarm mit der Therapievariante randomisiert werden, von der sich erst durch die Studienergebnisse herausstellt, dass sie in der Wirkung, in den Nebenwirkungen oder in anderen Outcome-Kriterien der Vergleichstherapie unterlegen ist. Dieses Risiko besteht aber für jede Heilbehandlung, für die es abweichende oder alternative Therapien gibt und für die verlässliche Ergebnisse aus vergleichenden Studien noch nicht vorliegen.

Bei einer ggf. durch die zuständige Ethikkommission erteilten Befreiung von der Pflicht zum Abschluss einer Probandenversicherung gemäß § 40 Abs. 1 Satz 3 Nr. 8 bei den unter 1) und 2) erläuterten Studien mit nur minimal risikobehafteten studienbedingten Maßnahmen greifen für alle Schäden, die auf Sorgfaltspflichtverletzungen bei den Behandlungsmaßnahmen zurückzuführen sind, die Haftpflichtversicherungen des Arztes, des Betriebes bzw. des Krankenhauses. Bei Schäden durch das zugelassene Arzneimittel greift die die Gefährdungshaftung des pharmazeutischen Unternehmers absichernde Pharma-Produkthaftpflicht-Versicherung. Dies entspricht den gesetzlichen Bestimmungen in vielen europäischen Ländern, in denen in der Regel die Verpflichtung zur Haftpflichtabsicherung im Hinblick auf die Absicherung von Probanden bei allen klinischen Studien ausreicht.

Zu berücksichtigen ist darüber hinaus, dass sich die Prämien für die Probandenversicherung bei klinischen Studien mit geringen diagnostischen Interventionen und minimalen Risiken in Deutschland im Verhältnis zum studienbedingten Risiko bisher als relativ hoch erweisen, weil die Probandenversicherung nach den gesetzlichen Bestimmungen für alle Schäden *bei der Studie* und nicht nur für Schäden *durch die Studie* Versicherungsdeckung gewähren muss. D.h. es sind grundsätzlich auch Schäden aus der Standardbehandlung wie auch Schäden, die im Rahmen von Haftpflicht entschädigt werden könnten, in der Probandenversicherung eingeschlossen.

Eine mögliche Regelung zur Befreiung von der Probandenversicherung ist generell auf Studien mit entsprechend niedrigen Risiken anwendbar. Hierbei wird nicht zwischen

kommerziellen und nicht-kommerziellen Studien unterschieden. Eine derartige Regelung kommt aber tatsächlich überwiegend nur den nicht-kommerziellen klinischen Studien zugute und entlastet sie finanziell, weil derartige Studien von der Industrie derzeit nur in sehr geringem Maße durchgeführt werden.

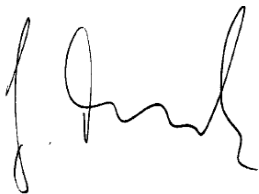
Die Empfehlung der Arbeitsgruppe wird durch den Vorstand des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen befürwortet.

24.03.2009

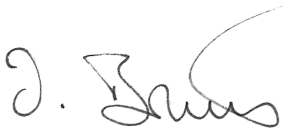
Für die Arbeitsgruppe:



RA Burkhardt D. Swik
Geschäftsführer Probandencover



Prof. Dr. Jochen Taupitz
Geschäftsführender Direktor des Instituts für Deutsches, Europäisches
und Internationales Medizinrecht, Gesundheitsrecht und Bioethik der
Universitäten Heidelberg und Mannheim



Insa Bruns
Leiterin der Geschäftsstelle des KKS-Netzwerks

Anlage

Mitglieder der Arbeitsgruppe:

Für die Versicherungswirtschaft:

- Inge Mrotzek
für die GDV-Arbeitsgruppe Probanden- und Pharma-Produkt-Versicherung
- RA Burkhardt D. Swik
Probandencover

Für die Wissenschaft:

- PD Dr. med Sabine Genth-Zotz
Klinikum der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
- Prof. Dr. Karl-Heinz Jöckel
Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie
Universitätsklinikum Essen
- PD Dr. Stefan Klingberg, Dipl.-Psych.
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Tübingen
- Dr. med. Inga Rossion
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie
Universität Heidelberg
- Prof. Dr. Jochen Taupitz
Institut für Deutsches, Europäisches und Internationales Medizinrecht,
Gesundheitsrecht und Bioethik der Universitäten Heidelberg und Mannheim
- Dr. med. Ingeborg Walter-Sack
Medizinische Klinik Universität Heidelberg
Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie
- Insa Bruns
KKS-Netzwerk

Für Ministerien bzw. Forschungsförderorganisation:

- Dr. Ingeborg Geisler
Bundesministerium für Gesundheit

- Dr. Kirsten Steinhausen
Bundesministerium für Bildung und Forschung
- Dr. Jost-H. von dem Knesebeck
entsandt durch den Gesundheitsforschungsrat
- Dr. Jens-Jörg Schnorr
Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt e.V. (DLR)