

Die Neuerungen der 15. AMG-Novelle und der 4. MPG-Novelle

Im Laufe dieses Jahres treten auf dem Pharmasektor eine Reihe rechtlicher Veränderungen in Kraft. In dieser und der folgenden Ausgabe werden wir Sie über die Details der 15. AMG-Novelle, der 4. MPG-Novelle und des EU-Pharmapakets informieren.

15. AMG-NOVELLE

Die 15. AMG-Novelle soll als nicht zustimmungspflichtiges Gesetz im August 2009 in Kraft treten. Es sind Erleichterungen aber auch neue Fallstricke (Rücknahme einer EK-Zustimmung/BOB-Genehmigung) im Rahmen klinischer Prüfungen zu erwarten.

Schwerpunkte der Änderungen betreffen den Arzneimittelbegriff und neue Definitionen wie Arzneimittel-Herstellung und Einfuhr sowie den Bereich der Klinischen Prüfung (z. B. Herstellung von Prüfpräparaten, neuer Versagungsgrund von BOB/EK, Pharmakovigilanz, Einwilligung in Studienteilnahme, Meldeverpflichtungen, Qualifikationsnachweis) des Compassionate Use und das Inverkehrbringen bedenklicher Arzneimittel und Arzneimittelfälschungen. Änderungen sind auch vorgesehen im Bereich der Pharmakovigilanz (Risikomanagementsystem und Sachkenntnis des Stufenplanbeauftragten).

ARZNEIMITTELBEGRIFF UND DEFINITIONEN

Der Arzneimittelbegriff

soll kürzer gefasst werden: *„Arzneimittel sind Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen, die zur Anwendung im oder am menschlichen oder tierischen Körper bestimmt sind und die als Mittel mit Eigenschaften zur Heilung oder Linderung oder zur Verhütung menschlicher oder tierischer Krankheiten oder krankhafter Beschwerden bezeichnet werden, oder die im oder am menschlichen oder tierischen Körper angewendet oder einem Menschen oder einem Tier verabreicht werden können, um entweder die physiologischen Funktionen durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu beeinflussen oder eine medizinische Diagnose zu erstellen.“*

Definitionen

Änderungen werden sich ergeben bei zahlreichen Definitionen in AMG § 4:

Neu werden die Definitionen sein für Sera, Arzneimittel für neuartige Therapien (Gentherapeutika, somatische

Zelltherapeutika oder biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte), xenogene Arzneimittel, Gewebesubereitungen, Rekonstitution, Verbringen und Einfuhr sowie anthroposophische Arzneimittel. Ergänzt werden die Definitionen für Impfstoffe und Klinische Prüfung (AWB betreffend). Aufgehoben werden die Begriffe: Testsera, Testantigene und somatische Zelltherapeutika. Bei nichtinterventionellen Prüfungen dürfen Fertig-arzneimittel – zusätzlich zu den bisherigen Einschränkungen – nur noch nach den festgelegten Angaben für ihre Anwendung eingesetzt werden. Neu ist der Begriff *„Rekonstitution“* d. h. die Überführung eines Fertig-arzneimittels in seine anwendungsfähige Form gemäß Angaben der Packungsbeilage unmittelbar vor der Abgabe und in der klinischen Prüfung unmittelbar vor der Anwendung nach Maßgabe des Prüfplans.

Bei Medikamenten für neuartige Therapien soll die Zulassung nicht mehr erforderlich sein für Arzneimittel die als individuelle, ärztlich verschriebene Zubereitung für einen einzelnen Patienten, nach spezifischen Qualitätsnormen – nicht routinemäßig hergestellt – und in einer spezialisierten Einrichtung der Krankenversorgung unter der fachlichen Verantwortung eines Arztes angewendet werden.

Fach-/Gebrauchsinformation

Zahlreiche Änderungen werden in den Paragraphen §§ 10, 11 und 11a getroffen. So sollen in der Packungsbeilage Angaben zur gesundheitlichen Aufklärung möglich werden und es sind besondere Angaben bei Gewebesubereitungen vorgesehen.

Herstellungserlaubnis/Sachkenntnis

Diese soll – in Anpassung an Art. 9 Abs. 2 der Richtlinie 2005/28/EG – für klinische Prüfpräparate erleichtert werden.

„Einer Herstellungserlaubnis nach Absatz 1 (Neu!) bedarf nicht ein Apotheker oder Träger eines Krankenhauses für die Rekonstitution oder das Abpacken einschließlich der Kennzeichnung von Arzneimitteln, die zur klinischen Prüfung bestimmt sind, sofern dies dem Prüfplan entspricht.“

Sachkundige Person

Die sachkundige Person (§ 14 AMG) soll – in Anpassung an Richtlinie 2005/28/EG – die nach § 15 erforderliche Sachkenntnis und die zur Ausübung ihrer Tätigkeit erforderliche Zuverlässigkeit besitzen. Die Sachkenntnis erfordert zusätzlich neu eine zweijährige praktische Tätigkeit auf dem Gebiet der qualitativen Analyse von Arzneimitteln, der quantitativen Analyse ihrer Wirkstoffe sowie sonstiger Prüfungen, die erforderlich sind, um die Qualität der Arzneimittel zu gewährleisten. Besondere Anforderungen werden an die Sachkenntnis für Arzneimittel für neuartige Therapien, xenogene Arzneimittel etc. gestellt. Eine Zulassungs-Genehmigung von Gewebezubereitungen die zur klinischen Prüfung bestimmt sind, ist nicht mehr erforderlich.

NEUERUNGEN IN DER KLINISCHEN PRÜFUNG

Prüfungsleitung

Es erfolgt eine klare Trennung in die Durchführung und Leitung einer klinischen Prüfung.

Die Prüfung soll in einer geeigneten Einrichtung von einem angemessen qualifizierten Prüfer verantwortlich durchgeführt werden und eine Prüfung kann nur von einem Prüfer geleitet werden, der eine mindestens zweijährige Erfahrung in der klinischen Prüfung von Arzneimitteln erworben hat.

Mündliche Einwilligung in Ausnahmefällen

Bei einer Person die nicht schreiben kann, kann in Ausnahmefällen statt der geforderten schriftlichen Einwilligung eine mündliche Einwilligung in Anwesenheit von mindestens einem Zeugen erteilt werden.

Anforderungen an Prüfeinrichtungen

In der GCP-V sollen diese erweitert werden und der Sponsor soll verpflichtet werden, die zuständige EK über eine nicht erteilte Zustimmung einer anderen EK zu demselben Antrag zu informieren.

Rücknahme, Widerruf und Ruhen der Genehmigung oder der zustimmenden Bewertung

Die Bundesoberbehörde (BOB) kann ihre Genehmigung zurücknehmen, wenn nachträglich bekannt wird, dass ein Versagungsgrund bei der Erteilung vorgelegen hat nach Nr. 1 (Unterlagen unvollständig), Nr. 2 (Prüfplan/Prüferinformation ungeeignet), Nr. 3 (Versicherung von Drittrisiken unzureichend) und Nr. 4 neu „... wenn der zuständigen BOB Erkenntnisse vorliegen, dass die Prüfeinrichtung für die Durchführung der klinischen Prüfung nicht geeignet ist oder die Vorgaben in den vorgelegten Unterlagen nicht eingehalten werden können.“

Die federführende Ethikkommission (EK) soll ihre zustimmende Bewertung nachträglich zurückziehen können: „Die zustimmende Bewertung durch die zuständige EK ist zurückzunehmen, wenn die EK nachträglich davon Kenntnis erlangt, dass ein Versagungsgrund vorgelegen hat. Die zustimmende Bewertung ist zu widerrufen,

wenn die EK davon Kenntnis erlangt, dass nachträglich die Anforderungen an die Eignung des Prüfers oder der Prüfstelle nicht mehr gegeben sind, keine ordnungsgemäße Probandenversicherung mehr besteht und die Modalitäten für die Auswahl der Prüfungsteilnehmer nicht mehr dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen, insbesondere die klinische Prüfung ungeeignet ist, den Nachweis der Unbedenklichkeit oder der Wirksamkeit eines Arzneimittels einschließlich einer unterschiedlichen Wirkungsweise bei Frauen und Männern zu erbringen, oder die Voraussetzungen für die Einbeziehung von Personen nicht mehr gegeben sind.

Dies bedeutet, dass BOB/EK neue Kenntnisse aus der Prüfstelle in ihre Entscheidungen einbeziehen bzw. ihre Genehmigung/Zustimmung revidieren können, wenn sich z. B. aus Inspektionen in anderen Verfahren Kenntnisse ergeben über Missstände bezüglich Eignung der Prüfstelle oder Einhaltung anderer Anforderungen (z. B. Dokumentationspflichten).

Nebenwirkungen in klinischen Prüfungen

Es ist vorgesehen, dass die Dokumentations- und Meldepflichten gemäß AMG § 63b keine Anwendung finden auf im Rahmen einer klinischen Prüfung zu prüfende Arzneimittel. Dies bedeutet, dass für zugelassene Arzneimittel die Regelungen der GCP-V gelten.

Ärztinnenamen gehen nicht mehr an Bundesoberbehörde

Die allgemeine Anzeigepflicht gemäß § 67 Abs.1, wird in Satz 5 neu gefasst: „ist eine klinische Prüfung bei Menschen anzuzeigen, so sind nur der zuständigen Behörde auch deren Sponsor (bzw. Vertreter) sowie sämtliche Prüfer, soweit erforderlich auch mit Angabe der Stellung zu benennen.“ Dies bedeutet, dass die namentliche Benennung der oben aufgeführten Personen nur noch an die zuständige Behörde (z. B. Landesbehörde) erfolgen soll.

Anwendungsbeobachtungen

(Nichtinterventionelle Untersuchungen)

Nach AMG § 67 sind neu das AWB-Ziel anzugeben und ein Beobachtungsplan vorzulegen. Die namentliche Nennung der beteiligten Ärzte an die Bundesoberbehörde entfällt.

Compassionate Use

(§ 21 – Zulassungspflicht)

Einer Zulassung bedarf es nicht mehr für kostenlos abgegebene Arzneimittel im Compassionate Use und Pharmazeutische Unternehmer und Großhändler dürfen direkt an Krankenhäuser und Ärzte Arzneimittel abgeben, die ausschließlich zum kostenlosen Compassionate Use bestimmt sind.

Die wesentlichen Änderungen im Bereich Klinische Prüfung

- Keine Herstellungserlaubnis für Rekonstitution von Prüfpräparaten

- Keine Zulassung für Gewebezubereitungen in klinischen Prüfungen
- 2-jährige Erfahrung nur für den Prüfer, der die Prüfung leitet
- Mündliche Einwilligung in Ausnahmefällen möglich
- BOB/EK können neue Kenntnisse aus Inspektionen bei Antragsbewertung einbeziehen
- federführende EK kann Zustimmung nachträglich zurückziehen
- neue Anforderungen an Prüfeinrichtungen per GCP-V
- Nebenwirkungsmeldungen aus klinischen Prüfungen nur gemäß GCP-V
- Anzeigepflicht der Prüfer nur gegenüber zuständigen Behörden
- AWB-Anzeigepflicht: AWB-Ziel und Beobachtungsplan zusätzlich Namen der Ärzte nicht an BOB sondern nur an zuständige Behörde
- Erleichterungen beim Compassionate Use

NEUERUNGEN IN DER PHARMAKOVIGILANZ

Risikomanagementsystem

Die zuständige Bundesoberbehörde kann nach den Ergänzungen in AMG § 28 (3a) durch Auflagen anordnen, dass nach der Zulassung ein Risikomanagementsystem eingeführt wird, das die Zusammenstellung von Tätigkeiten und Maßnahmen im Bereich der Pharmakovigilanz beschreibt, einschließlich der Effizienz-Bewertung derartiger Maßnahmen und dass nach der Zulassung Erkenntnisse bei der Anwendung des Arzneimittels systematisch gesammelt, dokumentiert und ausgewertet werden und über die Ergebnisse dieser Untersuchung innerhalb einer bestimmten Frist berichtet wird. Bei Auflagen kann die zuständige Bundesoberbehörde Art und Umfang der Untersuchung oder Prüfungen sowie Tätigkeiten, Maßnahmen und Bewertungen im Rahmen des Risikomanagementsystems bestimmen. Die Ergebnisse sind durch Unterlagen so zu belegen, dass aus diesen Art, Umfang und Zeitpunkt der Untersuchung oder Prüfungen hervorgehen.

Stufenplanbeauftragter

Es ist vorgesehen, dass der Stufenplanbeauftragte ein Pharmakovigilanzsystem einzurichten und zu führen hat. Die Sachkenntnis des Stufenplanbeauftragten entspricht – in Anpassung an RL 2001/83/EG – der einer sachkundigen Person nach § 15 AMG: Der Stufenplanbeauftragte kann gleichzeitig sachkundige Person nach § 14 oder verantwortliche Person nach § 20c sein. Neu in der 15. AMG-Novelle ist das Verbringungsverbot für gefälschte Arzneimittel oder gefälschte Wirkstoffe (AMG § 73, Abs. 1b) und die Verschreibungspflicht (AMG § 48) erstreckt sich auf Arzneimittel, die Stoffe mit in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannten Wirkungen oder Zubereitungen solcher Stoffe enthalten (d. h. „neue Arzneimittel“). Die Verschreibung von Arzneimitteln mit „besonderen Sicherheitsanforderungen“ soll auf Sonderrezept erfolgen.

4. MPG-NOVELLE

Die 4. MPG-Novelle soll voraussichtlich – ebenfalls als nicht zustimmungspflichtiges Gesetz – Ende 2009 in Kraft treten. Sie dient der Umsetzung der Richtlinie 2007/47/EG, zur Angleichung der Rechtsvorschriften über aktive implantierbare medizinische Geräte, Medizinprodukte, Inverkehrbringen von Biozid-Produkten insbesondere und einer Angleichung an das AMG.

Neue Inhaltsübersicht/neue Titel

Die neuen Titel und Einfügungen zeigen bereits die wesentlichen inhaltlichen Änderungen, die insbesondere klinische Prüfungen betreffen:

- § 15 Benennung und Überwachung der Stellen, Anerkennung und Beauftragung von Prüflaboratorien
- § 15a Benennung und Überwachung von Konformitätsbewertungsstellen für Drittstaaten
- § 16 Erlöschen, Rücknahme, Widerruf und Ruhen der Benennung
- § 22 Verfahren bei Ethik-Kommission
- § 22a Genehmigungsverfahren bei Bundesoberbehörde
- § 22b Rücknahme, Widerruf und Ruhen der Genehmigung oder zustimmender Bewertung
- § 22c Änderungen nach Genehmigung von klinischen Prüfungen
- § 23 Durchführung klinischer Prüfung
- § 23a Meldungen über Beendigung oder Abbruch klinischer Prüfungen
- § 23b Ausnahmen zur klinischen Prüfung
- § 32 Aufgaben und Zuständigkeiten der Bundesoberbehörden im Medizinproduktebereich

Begriffsbestimmungen

| (in MPG § 3 – neu u. a. definiert)

Medizinprodukte

sind alle einzeln oder miteinander verbunden verwendete Instrumente, Apparate, Vorrichtungen, Software, Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen oder andere Gegenstände, einschließlich der vom Hersteller speziell zur Anwendung für diagnostische oder therapeutische Zwecke bestimmten und für ein einwandfreies Funktionieren des Medizinproduktes eingesetzten Software.

Sponsor

| analog AMG

Prüfer

| analog AMG

Klinische Daten

sind Sicherheits- oder Leistungsangaben, die aus der Verwendung eines Medizinprodukts hervorgehen. Klinische Daten stammen aus folgenden Quellen:

- a) einer klinischen Prüfung des betreffenden Medizinprodukts oder

- b) klinischen Prüfungen oder sonstigen in der wissenschaftlichen Fachliteratur wiedergegebene Studien über ein ähnliches Produkt, dessen Gleichartigkeit mit dem betreffenden Medizinprodukt nachgewiesen werden kann, oder
- c) veröffentlichten oder unveröffentlichten Berichten über sonstige klinische Erfahrungen entweder mit dem betreffenden Medizinprodukt oder einem ähnlichen Produkt, dessen Gleichartigkeit mit dem betreffenden Medizinprodukt nachgewiesen werden kann.

Klinische Prüfung

Die Paragraphen § 22 bis 23b (s. o.) wurden inhaltlich analog dem AMG, teils bereits in der vorgesehenen Fassung der 14. AMG-Novelle formuliert und ggf. um Besonderheiten der Medizinprodukte erweitert.

Medizinprodukte-Beobachtungs- und -Meldesystem

(MPG § 29)

Die BOB hat ... zur Verhütung einer Gefährdung der Gesundheit oder Sicherheit von Patienten, Anwendern oder Dritten die bei der Anwendung oder Verwendung von Medizinprodukten auftretenden Risiken, insbesondere Nebenwirkungen, wechselseitige Beeinflussung mit anderen Stoffen oder Produkten, Gegenanzeigen, Verfälschungen, Funktionsfehler, Fehlfunktionen und technische Mängel zentral zu erfassen, auszuwerten, zu bewerten und die zu ergreifenden Maßnahmen zu koordinieren, insbesondere, soweit sie alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse während klinischer Prüfungen oder Leistungsbewertungsprüfungen von *In-vitro*-Diagnostika oder folgende Vorkommnisse betreffen.

Verordnungsermächtigungen (MPG § 37)

Neu ist die Ermächtigung des BMG zu einer Rechtsverordnung zur ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Prüfung und der genehmigungspflichtigen Leistungsbewertungsprüfung sowie der dem wissenschaftlichen Erkenntnisstand entsprechender Unterlagen.

Dies betrifft insbesondere Regelungen über:

- 1) Aufgaben und Verantwortungsbereiche des Sponsors, der Prüfer oder anderer Personen
- 2) Aufgaben und Verfahren bei Ethik-Kommissionen
- 3) Aufgaben der zuständigen Behörden und Genehmigungsverfahren
- 4) Anforderungen an die Prüfeinrichtung
- 5) Übermittlung von Namen und Sitz des Sponsors und Prüfers
- 6) Art und Weise der Weiterleitung von Unterlagen
- 7) Sonderregelungen für Medizinprodukte mit geringem Sicherheitsrisiko.

Allgemeine Verwaltungsvorschriften (MPG § 37a)

Die Bundesregierung erlässt mit Zustimmung des Bundesrates die zur Durchführung dieses Gesetzes erforderlichen allgemeinen Verwaltungsvorschriften insbesondere zur Durchführung und Qualitätssicherung der

Überwachung, Sachkenntnis der mit der Überwachung beauftragten Personen, Ausstattung, Informationsaustausch und zur Zusammenarbeit der Behörden.

Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung

In dieser finden sich neue Definitionen, die vom AMG her bekannt sind, so z. B.: „*Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis*“, „*Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis*“ in klinischer Prüfung; Meldepflicht und Art der Meldung.

Ziel und Inhalt der Risikobewertung wurden ergänzt um: „... *gilt für eigenverantwortliche korrektive Maßnahmen des Sponsors oder des Leiters der klinischen Prüfung oder genehmigungspflichtigen Leistungsbewertungsprüfung entsprechend.*“

Verfahren der Risikobewertung

Ergänzt wurde: „*Die Risikobewertung im Falle von klinischen Prüfungen oder Leistungsbewertungsprüfungen schließt die Zusammenarbeit mit dem Sponsor oder dem Leiter der klinischen Prüfung oder der Leistungsbewertungsprüfung ein.*“

Eingefügt wurden auch: „...*eigenverantwortliche, korrektive Maßnahmen des Sponsors von klinischen Prüfungen oder Leistungsbewertungsprüfungen.*“



DR. MED. CLAUS KORI-LINDNER

KoLi – Med.-Wiss.-Service
Mettenstr. 11
D-80638 München
Tel.: +49 89-5380194
E-Mail: kori-lindner@t-online.de



DR. MED. REINHILD EBERHARDT

Clinical Research
Mettenstr. 11
D-80638 München
Tel.: +49 89 1781811
E-Mail: reb@eberhardt-clinical-research.de

Fortsetzung:
Regulatorien – Teil 2:
Was bringt das „EU-Pharmapaket“?