



ÄRZTEKAMMER
WESTFALEN-LIPPE



medizinische
fakultät
Westfälische
Wilhelms-Universität Münster

ETHIK 
KOMMISSION
der Ärztekammer Westfalen-Lippe
und der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität

„16. AMG-Novelle“: Handlungsbedarf für Prüfer und Prüfstellen

ZKS Münster, 10. Dezember 2012


ass. iur. **Jan Paus**, LL.M., LL.M.
Rechtsreferent

Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe
und der Medizinischen Fakultät der WWU Münster



Programm

- Überblick: Was ist neu?
- Änderungen für Prüfer und Prüfstellen
- Ausnahme von der Versicherungspflicht



„16. AMG-Novelle“ (Zweites Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften)

→ Was ist neu?

2192 Bundesgesetzblatt Jahrgang 2012 Teil I Nr. 50, ausgegeben zu Bonn am 25. Oktober 2012

Zweites Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften¹⁾

Vom 19. Oktober 2012

Der Bundestag hat mit Zustimmung des Bundesrates das folgende Gesetz beschlossen:

Artikel 1 Änderung des Arzneimittelgesetzes

Das Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 16. Juli 2012 (BGBl. I S. 1534) geändert worden ist, wird wie folgt geändert:

1. Die Inhaltsübersicht wird wie folgt geändert:
 - a) Die Angabe zu § 6a wird wie folgt gefasst:
„§ 6a Verbote von Arzneimitteln zu Dopingzwecken im Sport, Hinweispflichten“.
 - b) In der Angabe zu § 25c werden die Wörter „der

e) Die Überschrift des Zehnten Abschnitts wird wie folgt gefasst:

„Zehnter Abschnitt
Pharmakovigilanz“.

f) Die Angabe zu § 62 wird wie folgt gefasst:

„§ 62 Organisation des Pharmakovigilanz-Systems der zuständigen Bundesoberbehörde“.

g) Die Angabe zu § 63b wird wie folgt gefasst:

„§ 63b Allgemeine Pharmakovigilanz-Pflichten des Inhabers der Zulassung“.

h) Die Angabe zu § 63c wird wie folgt gefasst:

„§ 63c Dokumentations- und Meldepflichten des Inhabers der Zulassung für Arzneimittel, die zur Anwendung bei Menschen bestimmt sind, für Verdachtsfälle von



Überblick: Was ist neu?

Änderungen im AMG:

- **Pharmakovigilanz:**
Umsetzung von Änderungen in der Richtlinie 2001/83/EG (aus 2010)
- **gefälschte Arzneimittel**
Umsetzung der Richtlinie 2011/62/EU
- **sonstige Anpassungen aufgrund von Praxiserfahrungen**
- **Folgeänderungen in GCP-V, AMG-AV, AMWHV, DIMDI-AMV**

Änderungen in anderen Vorschriften:

- **Heilmittelwerbegesetz** (Liberalisierung)
 - **Apothekengesetz**
 - **BtMG**
 - **MPG**
- } i.W. redaktionelle Anpassungen



Überblick: Was ist neu?

Änderungen im AMG:

- **Pharmakovigilanz:**
Umsetzung von Änderungen in der Richtlinie 2001/83/EG (aus 2010)
- **gefälschte Arzneimittel**
Umsetzung der Richtlinie 2011/62/EU
- **sonstige Anpassungen aufgrund von Praxiserfahrungen**
- **Klinische Prüfung:**
 - Änderungen bei Prüfer und Prüfstelle, § 40 Abs. 1a
 - Ausnahme von der Versicherungspflicht, § 40 Abs. 1b

Är

- **Heilmittelwerbegesetz** (Liberalisierung)
 - **Apothekengesetz**
 - **BtMG**
 - **MPG**
- } i.W. redaktionelle Anpassungen

Änderungen für Prüfer und Prüfstellen





Änderungen für Prüfer und Prüfstelle (Überblick)

UNVERÄNDERT:

Die klinische Prüfung darf nur durchgeführt werden, wenn und solange ...

... **sie in einer geeigneten Einrichtung von einem angemessen qualifizierten Prüfer verantwortlich durchgeführt wird [...].**

(§ 40 Abs. 1 Satz 3 Nr. 5 AMG)

Die beteiligten Ethik-Kommissionen prüfen die Qualifikation der Prüfer und die Geeignetheit der Prüfstellen in ihrem Zuständigkeitsbereich.

(§ 8 Abs. 5 Satz 2 GCP-V)



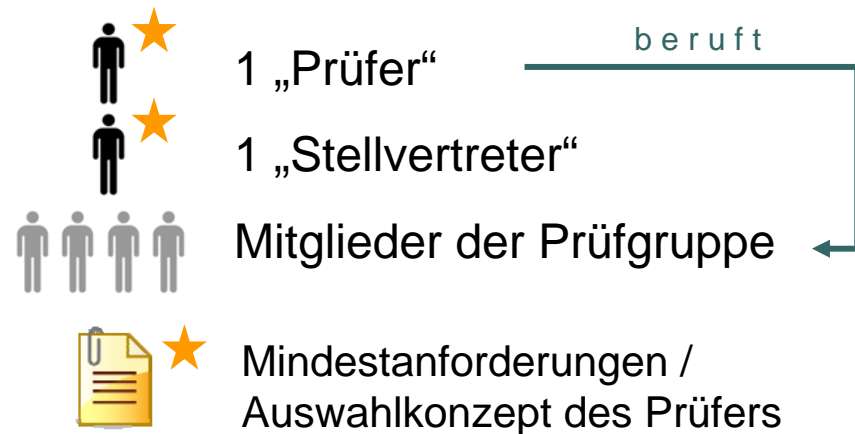
Änderungen für Prüfer und Prüfstelle (Überblick)

Altes Recht:



1 „Hauptprüfer“
ein oder mehrere „Prüfer“

Neues Recht:



★ bewertet durch die Ethik-Kommission



Neuer Begriff des „Prüfers“ (§ 4 Abs. 25 AMG):

alt	neu
<p>Prüfer ist in der Regel ein für die Durchführung der klinischen Prüfung bei Menschen in einer Prüfstelle verantwortlicher Arzt [...].</p> <p>Wird eine Prüfung in einer Prüfstelle von mehreren Prüfern vorgenommen, so ist der verantwortliche Leiter der Gruppe der Hauptprüfer.</p>	<p>Prüfer ist in der Regel ein für die Durchführung der klinischen Prüfung bei Menschen in einer Prüfstelle verantwortlicher Arzt [...].</p> <p>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.</p>



Auswahl qualifizierter Teammitglieder

Der Prüfer bestimmt **angemessen qualifizierte** Mitglieder der Prüfgruppe.

„Das **Auswahlkonzept** ist mit den Anforderungen an die notwendige Qualifikation und den Erwerb der Qualifikation dem Antrag auf zustimmende Bewertung der Ethik-Kommissionen beizufügen.“ (Begründung zum Regierungsentwurf, BT-Drs. 17/9341, S. 56)

„Die Qualifikationsanforderungen für die an der klinischen Prüfung teilnehmenden Ärztinnen und Ärzte **werden nicht herabgesetzt.**“ (Begründung zum Regierungsentwurf, BT-Drs. 17/9341, S. 47)

- Auswahl passender Teammitglieder allein durch den Prüfer
- keine Auswahl durch den Sponsor, keine Prüfung durch die EK



Prüferaufgaben im Team (§ 40 Abs. 1a AMG):

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.



Umgang mit personellen Änderungen

Änderungen bei *nachgeordneten Mitgliedern der Prüfgruppe* kann der Prüfer jederzeit *in eigener Verantwortung* vornehmen.

- Keine An- und Abmeldungen bei der EK erforderlich.
- Keine Änderungsanzeigen bei der Landesbehörde erforderlich.
- Personalauswahl muss dem Auswahlkonzept entsprechen.

Nur Änderungen beim verantwortlichen **Prüfer** und bei seinem **Stellvertreter** sind nach wie vor anzeige- und bewertungspflichtig.



Umsetzung in die Praxis (1)

Wer übernimmt die Position des verantwortlichen Prüfers?

- medizinisch-fachlich für die klinische Prüfung qualifiziert?
(prüfplanabhängig!)
- in GCP geschult / erfahren?
- weisungsbefugt gegenüber dem Rest des Teams?
- tatsächlich in der klinischen Prüfung tätig?
- ansprechbar für Monitoring, Audit, Behörden-Inspektion?
- erfahren im Team-Management, Anleitung, Überwachung?

Wer übernimmt die Position des Stellvertreters?

- vergleichbar qualifiziert wie der Prüfer?
- im Vertretungsfall jederzeit verfügbar?



Umsetzung in die Praxis (2)

Nach welchen Kriterien wählt der Prüfer „angemessen qualifizierte“ Mitglieder der Prüfgruppe aus?

- medizinisch-fachlich für die klinische Prüfung qualifiziert?
(prüfplanabhängig!)
- in GCP geschult / erfahren?

Wie werden Teammitglieder angeleitet?

- auch: Einarbeitung in Prüfplan und Prüferinformation

Wie sind Aufgaben / Zuständigkeiten in der Prüfgruppe verteilt?

- Wer macht was? z.B. Delegationsliste

Wie erfolgt die Überwachung der Teammitglieder durch den Prüfer?

- z.B. Begleitung, Arbeitsproben, Besprechungen, ...



Verantwortlichkeit des Prüfers

- Der Prüfer bestimmt angemessen qualifizierte Mitglieder der Prüfgruppe. (§ 40 Abs. 1a Satz 1 AMG)
- Wegfall der Prüfung aller Teammitglieder durch die EK.
- Wegfall der Anzeige aller Teammitglieder bei der Behörde.
- **„Konzentration der Verantwortlichkeiten bei einem Prüfer“**
(Begründung zum Regierungsentwurf, BT-Drs. 17/9341, S. 47)



Verträge

8. Personal

Das Prüfzentrum stellt sicher, dass nur geeignetes Personal (einschließlich des Prüfarztes) Dienstleistungen im Zusammenhang mit der klinischen Studie erbringt. [...]

Wenn nichts anderes vereinbart ist, haftet der Schuldner für Vorsatz und jede Form der Fahrlässigkeit.

→ Handlungsbedarf bei den Verträgen?



Ausnahme von der Versicherungspflicht



§ 40 Abs. 1b AMG *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 Angaben erfolgt und Risiken und Belastungen durch zusätzliche Untersuchungen oder durch den Therapievergleich gering sind und soweit eine anderweitige Versicherung für Prüfer und Sponsor besteht.

Rationale:

Erleichterung risikoadaptiert,
aber unabhängig von der Art des Sponsors



Die Voraussetzungen im Überblick

- 1) Zugelassenes Arzneimittel,
Anwendung gemäß den in der Zulassung festgelegten Angaben
- 2) Risiken und Belastungen durch zusätzliche Untersuchungen
oder durch den Therapievergleich gering
- 3) Anderweitige Versicherung für Prüfer und Sponsor



1) Zugelassenes Arzneimittel innerhalb der Zulassung

Ausnahme nur für zugelassene AM

- (noch) keine Ausnahme für den etablierten „*off label use*“
- anders als bei der „nichtinterventionellen Prüfung“ (§ 4 Abs. 23 Satz 3) keine Ausnahme für genehmigungspflichtige Gewebezubereitungen nach § 21a
(z.B. Knochenpräparationen, muskuloskelettales Weichgewebe, Blutgefäße, Herzklappen, Haut, oder auch autologe Blutstammzellzubereitungen)



2.1) Risiken und Belastungen durch zusätzliche Untersuchungen oder den Therapievergleich **gering**

Schritt 1:

Feststellen, was über die Routine hinausgeht

? Welche Untersuchungen sind „zusätzlich“? (Was ist Vergleichsstandard?)

Schritt 2:

Feststellen, welche Risiken und Belastungen damit verbunden sind

? Risiken durch einen Therapievergleich?

Schritt 3:

Bewertung von Risiken und Belastungen



2.2) „geringe“ Risiken und Belastungen

- Einführung einer neuen „Risikoklasse“ im AMG
 - „möglichst wenig“, § 40 Abs. 4 Nr. 4, § 41 Abs. 3 Nr. 1
 - „minimal“, § 41 Abs. 2 Nr. 2 d
 - Forderung nach einer näheren Definition, gesetzlichen Regelbeispielen oder einer Änderung in „minimal“ konnten sich nicht durchsetzen

- **Auslegungshilfe** durch die Begründung?
„eine oder mehrere Blutabnahmen, EEG- oder EKG-Messungen oder die Gewinnung von Abstrichen“

- Risiken/Belastungen durch den **Therapievergleich**?
 - Risiken/Belastungen dadurch, dass überhaupt verglichen wird
 - Unterschied im Risikoprofil der Vergleichsarznei darf nur gering sein



3.1) Anderweitige Versicherung für Prüfer und Sponsor

- „anderweitig“ \neq „gleichwertig“
 - keine vom Verursacher unabhängige Entschädigung
 - nicht immer verschuldensunabhängig
 - keine der ProbVers entsprechenden Deckungssummen
 - positiv: Möglichkeit zum Ersatz immaterieller Schäden
- „für Schäden, die auf **Sorgfaltspflichtverletzungen** zurückzuführen sind, die Haftpflichtversicherung des Arztes oder der Einrichtung“ (Begründung zum Regierungsentwurf)
- „bei Schäden durch das zugelassene **Arzneimittel** die Pharma-Produkthaftpflicht-Versicherung und im Übrigen die Gefährdungshaftung des pharmazeutischen Unternehmers“ (Begründung zum Regierungsentwurf)
- Bestehen einer anderweitigen Versicherung ist nachzuweisen (§ 7 Abs. 3 Nr. 13 GCP-V)



3.2) „Versicherung für Prüfer“: Probleme

- Versicherung nur für den verantwortlichen Prüfer?
 - Wortlaut: Versicherung „für Prüfer“ genügt (neuer Prüferbegriff!)
 - Schutzzweck: Schutz im Fall von Schäden aufgrund von Sorgfaltspflichtverletzungen erfordert Versicherung für **alle eigenverantwortlich behandelnden Ärzte** der Prüfgruppe
- Anwendungsbereich / Reichweite einer Haftpflichtversicherung
 - Versicherungsschutz besteht i.d.R. für Krankenversorgung, nicht aber für (nicht indizierte) Forschungseingriffe
 - „Forschung“ i.d.R. mitversichert bei Universitätskliniken
 - sonst „Forschung“ häufig ausdrücklich ausgeschlossen
 - Zusatzversicherung erforderlich
 - wenn kein ausdrücklicher Ausschluss vorgesehen
 - schriftliche Bestätigung des Versicherers empfehlenswert



3.3) „Versicherung für Sponsor“: Probleme

- Risiko: Schäden durch das zugelassene Arzneimittel
- Sponsor i.S.v. § 4 Abs. 24 ≠ pharmazeutischer Unternehmer (pU)

Eine Versicherung „für den Sponsor“ deckt das Arzneimittelrisiko nur dann, wenn der Sponsor zugleich pU aller eingesetzten Arzneimittel ist.

→ Nachweis über Deckungsvorsorge (§ 94) des pU erforderlich, ggf. auch für mehrere Arzneimittel / mehrere pU



Empfehlungen

Umfang des Haftpflichtschutzes von Prüfern

→ frühzeitig klären, ob Forschung *in allen Prüfstellen* von der Haftpflichtversicherung umfasst ist; ggf. dort nachversichern

Verträge zwischen (nichtkommerziellem) Sponsor und pU:

→ Zugang zu / Verwendung von Versicherungsnachweisen vereinbaren



RÜCKblick: Was ist neu?

Änderungen im AMG:

- **Pharmakovigilanz:**
Umsetzung von Änderungen in der Richtlinie 2001/83/EG (aus 2010)
- **gefälschte Arzneimittel**
Umsetzung der Richtlinie 2011/62/EU
- **sonstige Anpassungen aufgrund von Praxiserfahrungen**
- **Folgeänderungen in GCP-V, AMG-AV, AMWHV, DIMDI-AMV**

Änderungen in anderen Vorschriften:

- **Heilmittelwerbegesetz** (Liberalisierung)
 - **Apothekengesetz**
 - **BtMG**
 - **MPG**
- } i.W. redaktionelle Anpassungen



ÄRZTEKAMMER
WESTFALEN-LIPPE



medizinische
fakultät
Westfälische
Wilhelms-Universität Münster

ETHIK 
KOMMISSION
der Ärztekammer Westfalen-Lippe
und der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität

Sprechen Sie mit uns!

Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe
und der Medizinischen Fakultät der WWU Münster

Tel. (0251) 929-2460

Email: ethik-kommission@aekwl.de