

Unterrichtung

durch die Bundesregierung

Bericht der Bundesregierung zu Erfahrungen mit der Erprobung von Arzneimitteln an Minderjährigen nach Inkrafttreten des Zwölften Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis	3
1 Berichtsauftrag	4
2 Grundlagen des Berichts	4
2.1 Vorbereitung	4
2.2 Arzneimittelrechtliche Regelungen	4
3 Angaben zu klinischen Prüfungen an Minderjährigen	6
3.1 Anzahl, Besonderheiten	6
3.2 Medizinische Anwendungsbereiche	8
4 Erfahrungen aus der Praxis und Bewertung	11
4.1 Allgemeine Einschätzung	11
4.2 Mitteilungen zu den klinischen Prüfungen	11
4.3 Mitteilungen zu spezifischen Regelungen zu klinischen Prüfungen an Minderjährigen	13
4.4 Mitteilungen zum Genehmigungsverfahren bei Bundesoberbehörden und Bewertungsverfahren bei Ethik-Kommissionen	14
4.5 Mitteilungen zum Monitoring und zur Pharmakovigilanz	16
4.6 Abgrenzung klinischer Prüfungen zu nichtinterventionellen Prüfungen	17

	Seite
4.7 Gebühren	17
4.8 Röntgenverordnung, Strahlenschutzverordnung	18
4.9 Maßnahmen außerhalb regulativer Vorschriften	18
4.10 Fördermaßnahmen	19
4.11 Sonstiges	21
5 Zusammenfassung	21
Anlagen	22

Abkürzungsverzeichnis

AMG	Arzneimittelgesetz
12. AMG-Novelle	Zwölftes Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 30. Juli 2004 (BGBl. I S. 2031)
15. AMG-Novelle	Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 17. Juli 2009 (BGBl. I S. 1990)
Arbeitskreis	Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
AMG-Erfahrungsbericht 2007	Bericht der Bundesregierung zu Erfahrungen mit dem Verfahren der Beteiligung von Ethik-Kommissionen bei klinischen Prüfungen vom 20. Dezember 2007 (Bundestagsdrucksache 16/7703)
Europäische Kinder-Arzneimittel-Verordnung	Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 (ABl. L 378 vom 27.12.2006, S. 1)
GCP-Verordnung	Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln am Menschen vom 9. August 2004 (BGBl. I S. 2081), die zuletzt durch Artikel 4 der Verordnung vom 3. November 2006 (BGBl. I S. 2523) geändert worden ist
IIT Investigator	Initiated Trial, präferenzierte Studie, synonym für eine wissenschaftsinitiierte, nicht-kommerzielle klinische Prüfung
Off-Label-Gebrauch	Anwendung eines Arzneimittels außerhalb der zugelassenen Angaben (insbesondere Indikation, Dosierung, Altersgruppe)
PEI	Paul-Ehrlich-Institut

1 Berichtsauftrag

Der Deutsche Bundestag hat am 2. April 2004 zu dem von ihm verabschiedeten Zwölften Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes (12. AMG-Novelle) eine EntschlieÙung unter Abschnitt II der Beschlussempfehlung auf Bundestagsdrucksache 15/2849 mit zwei Berichtsaufträgen angenommen (Anlage 1). Der erste Bericht zu Erfahrungen mit dem Verfahren der Beteiligung von Ethik-Kommissionen bei klinischen Prüfungen ist 2007 vorgelegt worden (Bundestagsdrucksache 16/7703). Mit dem vorliegenden Bericht kommt die Bundesregierung dem weiteren Auftrag nach, zu den Auswirkungen der 12. AMG-Novelle auf die Erprobung von Arzneimitteln an Minderjährigen in klinischen Prüfungen zu berichten. Der Erfahrungsbericht soll auch Angaben über die Anzahl der durchgeführten klinischen Prüfungen und die hierdurch betroffenen medizinischen Anwendungsbereiche enthalten.

2 Grundlagen des Berichts

2.1 Vorbereitung des Berichts

Zur Vorbereitung des Berichts wurden im November 2008 die für das behördliche Genehmigungsverfahren zuständigen Bundesoberbehörden, die für Ethik-Kommissionen zuständigen Stellen (Landesbehörden, Bundesärztekammer), der Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland (im folgenden Arbeitskreis genannt), Sponsoren, Forschungsverbände und -Institutionen sowie Patientenverbände gebeten, bis März 2009 ihre Erfahrungen zu klinischen Prüfungen an Minderjährigen für den Zeitraum seit Inkrafttreten der 12. AMG-Novelle (6. August 2004) bis zum 31. Dezember 2008 (Berichtszeitraum), soweit vorhanden, zu übermitteln. Es wurde gebeten, zur Übermittlung der Angaben den in Anlage 2 beigefügten Fragebogen zu verwenden.

Für den Bericht konnten Angaben der Bundesoberbehörden (BfArM und PEI), von Ethik-Kommissionen selbst (29) sowie die Ergebnisse einer Umfrage der Bundesärztekammer bei Ethik-Kommissionen der Landesärztekammern und Angaben des Arbeitskreises, ferner von universitären und anderen Forschungseinrichtungen (14) sowie pädiatrischen Fachgesellschaften (2), Verbänden der pharmazeutischen Industrie (2), Forschungsauftragsinstituten (4) und einem Förderer (Deutsche Forschungsgemeinschaft) berücksichtigt werden. In den Mitteilungen nahmen spezifische Probleme der nichtkommerziellen klinischen Prüfungen einen breiten Raum ein. Sie gingen in die Berichterstattung ein, soweit dafür ein Zusammenhang mit der Erprobung von Arzneimitteln an Minderjährigen angegeben wurde.

In Abschnitt 2 des Berichts sind die wichtigsten gesetzlichen Regelungen für die Durchführung klinischer Prüfungen an Minderjährigen dargestellt. Abschnitt 3 enthält statistische Angaben zu den klinischen Prüfungen. Abschnitt 4 enthält die mitgeteilten Erfahrungen aus der Praxis und die Position der Bundesregierung. In Abschnitt 5 erfolgt eine Zusammenfassung der Kernaussagen des Be-

richts. Dem Bericht sind als Anlagen die EntschlieÙung des Deutschen Bundestages, die dem Bericht zu Grunde liegt (Anlage 1), der zur Strukturierung der Abfrage versandte Fragebogen (Anlage 2) und Mitteilungen zum BMBF/DFG-Förderprogramm Klinische Studien (Anlage 3) beigefügt.

2.2 Arzneimittelrechtliche Regelungen

Mit der 12. AMG-Novelle (BGBl. I S. 2031), die am 6. August 2004 in Kraft getreten ist, sind in Umsetzung von europäischem Recht¹ umfassende Neuregelungen für klinische Prüfungen mit Arzneimitteln, auch an Minderjährigen, wirksam geworden.

Mit den Änderungen im Gemeinschaftsrecht wurde eine Harmonisierung der Anforderungen an klinische Prüfungen von Arzneimitteln durch Verankerung eindeutiger rechtlicher und ethischer Rahmenbedingungen angestrebt. Ziel der Neuregelungen für klinische Prüfungen an Minderjährigen war die Verbesserung der Arzneimittelsicherheit in der Pädiatrie ausgehend davon, dass bei Kindern eingesetzte Arzneimittel vielfach nicht ausreichend an Kindern geprüft sind. Der Festlegung dieser Neuregelungen im nationalen Recht gingen umfangreiche Beratungen voraus. Diese waren bestimmt vom Spannungsfeld zwischen erforderlichen Beschränkungen der Forschung zum Schutz der heterogenen Bevölkerungsgruppe (Neugeborene bis Heranwachsende) einerseits und der Notwendigkeit zur verstärkten medizinischen Forschung andererseits. Die Beratungen, in die auch Empfehlungen der Enquete-Kommission des Deutschen Bundestages „Ethik- und Recht der modernen Medizin“ einbezogen waren, sind im Ausschussbericht (Bundestagsdrucksache 15/2849) wiedergegeben. Sie haben ihren Niederschlag in der EntschlieÙung des Deutschen Bundestages gefunden und sind Anlass für die mit dem Bericht vorgenommene Überprüfung nach fünf Jahren.

Nachfolgend erfolgt eine Zusammenstellung der wesentlichen mit der 12. AMG-Novelle und flankierend dazu mit der GCP-Verordnung veranlassten Neuregelungen. Zusätzlich werden wichtige Inhalte der Europäischen Kinderarzneimittel-Verordnung dargestellt, da in den Stellungnahmen ein Zusammenwirken von Regelungen der Verordnung mit Regelungen der 12. AMG-Novelle angegeben wird.

2.2.1 Arzneimittelgesetz

2.2.1.1 Neuregelungen, die für alle klinischen Prüfungen gelten, auf die in den Stellungnahmen Bezug genommen wird

Die Legaldefinition für klinische Prüfungen mit Arzneimitteln in § 4 Absatz 23 Satz 1 AMG bewirkt in Verbindung mit den Anforderungen in § 40 ff. AMG, dass alle

¹ Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln (ABl. EG Nr. L 121 vom 1. Mai 2001, S. 34)

klinischen Studien, auch solche, die von Universitäten initiiert und nicht kommerziell ausgerichtet sind und die hier genannten Voraussetzungen der Definition erfüllen, den gleichen Anforderungen wie klinische Prüfungen der pharmazeutischen Industrie unterliegen.

Die Verankerung internationaler Qualitätsanforderungen in Form der Guten Klinischen Praxis sichert die Einhaltung der Guten Klinischen Praxis als Mindeststandard (§ 40 Absatz 1 Satz 1 AMG).

Die in § 4 Absatz 23 Satz 3 AMG eingeführte Begriffsbestimmung für eine „Nichtinterventionelle Prüfung“, die auch als Anwendungsbeobachtung bezeichnet wird, ist aus Artikel 2 Buchstabe c der Richtlinie 2001/20/EG übernommen worden. Sie dient der Abgrenzung des Begriffs der „klinischen Prüfung“, gegenüber Anwendungsbeobachtungen.

Aus der Legaldefinition in § 4 Absatz 24 AMG für den Sponsor folgt, dass dieser, wie in der Richtlinie 2001/20/EG (Artikel 2 Buchstabe e) vorgesehen, die Gesamtverantwortung für die Durchführung der klinischen Prüfung zu tragen hat.

Das behördliche Genehmigungsverfahren und das Vorliegen einer zustimmenden Bewertung einer Ethik-Kommission als Voraussetzung für den Beginn einer klinischen Prüfung gewährleisten die Einhaltung der gesetzlichen Regelungen (§ 40 Absatz 1 Satz 2 i. V. m. § 42 AMG); Fristen geben Planungssicherheit für Sponsoren.

2.2.1.2 Neuregelungen bei den spezifisch nur für klinische Prüfung an Minderjährigen geltenden Vorschriften in § 40 Absatz 4 und § 41 AMG

Die allgemeinen Voraussetzungen für eine klinische Prüfung bei Minderjährigen in § 40 Absatz 4 AMG wurden präzisiert und ergänzt, insbesondere durch:

- Präzisierung des Erfordernisses der Alternativlosigkeit der Forschung bei Minderjährigen: andere Forschungsmethoden dürfen keine Erkenntnisse erwarten lassen (§ 40 Absatz 4 Nummer 2 AMG);
- Ergänzung der Teilnahmeanforderungen um Konkretisierungen zur Berücksichtigung eines mutmaßlichen sowie eines in sonstiger Weise zum Ausdruck gebrachten ablehnenden Willens des Minderjährigen und um Regelungen zur Aufklärung und Einwilligung des gesetzlichen Vertreters sowie dazu, dass die Aufklärung durch einen im Umgang mit Kindern erfahrenen Prüfer vorzunehmen ist (§ 40 Absatz 4 Nummer 3 AMG);
- Verankerung des Grundsatzes entsprechend Artikel 4 Buchstabe g der Richtlinie 2001/20/EG, dass die klinische Prüfung mit möglichst wenig Belastungen (Schmerzen, Beschwerden, Angst) und anderen vorhersehbaren Risiken verbunden sein darf und dass der Belastungsgrad und die Risikoschwelle vorab im Prüfplan definiert und während der Prüfung ständig überprüft werden müssen (§ 40 Absatz 4 Nummer 4 AMG);

- Ausschluss von Vorteilen (finanziellen Anreizen) entsprechend Artikel 4 Buchstabe d der Richtlinie 2001/20/EG in § 40 Absatz 4 Nummer 5 AMG, um zu verhindern, dass Kinder zum Objekt finanzieller Interessen werden.

Die Prüfung von Diagnostika und Prophylaktika gegen Krankheiten (einschließlich Impfungen) setzt wie vor der 12. AMG-Novelle einen möglichen individuellen Nutzen für das betroffene Kind voraus. Über die Ergänzung in § 40 Absatz 4 Nummer 1 AMG, dass die Anwendung medizinisch angezeigt sein muss, wurde klargestellt, dass beispielsweise die Erprobung eines Diagnostikums an einem Kind, bei dem kein Krankheitsverdacht besteht, unzulässig ist.

Im Interesse der Verbesserung der Arzneimittelsicherheit ist in Anlehnung an die Richtlinie 2001/20/EG (Artikel 4 Buchstabe e) als wichtigste Neuregelung in § 41 Absatz 2 Satz 1 Nummer 2 AMG ein Gruppennutzen bei Therapiestudien bei kranken Kindern eingeführt worden. D. h. eine Teilnahme muss nicht mehr zwingend mit einem möglichen Individualnutzen begründet werden. Vor der Novelle erfolgte nach Angaben von Sachverständigen vielfach eine überdehnte Auslegung des Begriffes des Eigennutzens ohne konkrete Begrenzung zulässiger Belastungen für das teilnehmende Kind. Nach der Neuregelung sind – unter engen Voraussetzungen – klinische Prüfungen auch zulässig, wenn das betroffene Kind einer Gruppe von an der gleichen Krankheit leidenden Patienten angehört, für die das Arzneimittel einen Vorteil erwarten lässt. Die Forschung muss zur Bestätigung bereits vorhandener Daten unbedingt erforderlich sein und allgemeine Voraussetzungen (z. B. im Hinblick auf die Aufklärung) müssen eingehalten werden. Auch dürfen zusätzliche Untersuchungen an dem Kind nur vorgenommen werden, wenn diese nur minimale Risiken und Belastungen beinhalten. Was ein minimales Risiko und eine minimale Belastung sind, ist in § 41 Absatz 2 Satz 1 Nummer 2 Buchstabe d AMG in Anlehnung an die Definitionen von „minimal risk“ und „minimal burden“ in Artikel 17 im Zusatzprotokoll über biomedizinische Forschung zum Menschenrechtsübereinkommen zur Biomedizin des Europarates² festgelegt.

Den Ethik-Kommissionen ist mit der 12. AMG-Novelle eine besondere Rolle bei der Beurteilung von klinischen Prüfungen an Minderjährigen zugewiesen worden. Ihnen obliegt die Beurteilung für die Einbeziehung von Minderjährigen in klinische Prüfungen (§ 7 Absatz 3 Nummer 3 GCPV). Sie können bei Bedenken auf der Grundlage des § 41 Absatz 2 AMG eine Zustimmung versagen. Zur Erfüllung ihrer Aufgaben haben sie Sachverständige beizuziehen bzw. Gutachten anzufordern, wenn sie nicht über eigene Fachkenntnisse auf dem Gebiet der Kinderheilkunde verfügen (§ 42 Absatz 1 Satz 6 AMG).

² Europarat: Zusatzprotokoll zum Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin über biomedizinische Forschung, SEV-Nr. 195, ausgelegt seit 25. Januar 2005.

Zur weiteren Verbesserung der Arzneimittelsicherheit im Bereich Pädiatrie ist aufgrund § 25 Absatz 7a AMG eine Kommission für Arzneimittel für Kinder und Jugendliche beim BfArM eingerichtet worden, die bei Zulassungsentscheidungen über Arzneimittel für Kinder und Jugendliche von der zuständigen Bundesoberbehörde zu beteiligen ist.

2.2.2 GCP-Verordnung³

Die flankierend zur Änderung des AMG erlassene GCP-Verordnung enthält Durchführungsbestimmungen zum praktischen Vollzug der mit der 12. AMG-Novelle getroffenen Regelungen. Dies sind Detailvorschriften u. a. zur Herstellung und Kennzeichnung von Prüfpräparaten, dem formalen Antragsverfahren auf Genehmigung bei Bundesoberbehörden und dem Verfahren bei Ethik-Kommissionen sowie zu Anzeige-, Dokumentations- und Mitteilungspflichten von beteiligten Stellen.

2.2.3 Europäische Kinderarzneimittel-Verordnung⁴

Ziel der Verordnung, die am 26. Januar 2007 in Kraft getreten ist und unmittelbare Geltung in allen Mitgliedstaaten der EU hat, ist die Stärkung der Entwicklung von Arzneimitteln für Kinder durch folgende Regelungen:

Für ein neues Arzneimittel muss der pharmazeutische Unternehmer seit dem 26. Juli 2008, vorbehaltlich möglicher Freistellungen oder Zurückstellungen, pädiatrische Studien, die in Übereinstimmung mit einem pädiatrischen Prüfkonzept (PIP) durchgeführt sind, vorlegen, wenn er eine Zulassung beantragt. Gleiches gilt seit dem 26. Januar 2009 für bereits zugelassene, noch patentgeschützte Arzneimittel, bei einer Änderung der Zulassung.

Für ältere patentfreie Arzneimittel kann der pharmazeutische Unternehmer eine eigene Kinderzulassung nach dem PUMA-(Paediatric use marketing authorisation-)Konzept beantragen. Über diese freiwillige Zulassungsvariante kann für jedes Arzneimittel, das bereits für Erwachsene zugelassen ist, eine zusätzliche Zulassung zur pädiatrischen Verwendung erreicht werden, wenn für den Wirkstoff ein spezielles Kinderarzneimittel entwickelt und in den vorgegebenen Altersklassen geprüft wird.

Zur Kompensation für erhöhte Forschungskosten werden folgende Anreize gewährt:

- Eine Verlängerung des Patents oder des ergänzenden Schutzzertifikats um sechs Monate, wenn Maßnahmen des gebilligten PIP durchgeführt worden sind.

³ Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung – GCP-V) vom 9. August 2004 (BGBl. I S. 2081), die zuletzt durch Artikel 4 der Verordnung vom 3. November 2006 (BGBl. I S. 2523) geändert worden ist.

⁴ Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 (ABl. L 378 vom 27.12.2006, S. 1).

- Eine Verlängerung der für Arzneimittel für seltene Leiden geltenden Schutzfrist von zehn auf zwölf Jahre.
- Eine Gewährung eines zehnjährigen Unterlagenschutzes für Arzneimittel ohne Patentschutz bei Erteilung einer PUMA.

3 Angaben zu klinischen Prüfungen an Minderjährigen

In diesem Abschnitt sind Angaben zur Anzahl und den hiervon betroffenen medizinischen Anwendungsbereichen sowie weitere Charakteristika klinischer Prüfungen an Minderjährigen im Berichtszeitraum (6. August 2004 bis 31. Dezember 2008) zusammengestellt. Grundlage dafür sind Angaben der für das Genehmigungsverfahren zuständigen Bundesoberbehörden (BfArM und PEI).

3.1 Anzahl, Besonderheiten

Im Berichtszeitraum wurden beim BfArM insgesamt 4 912 und beim PEI insgesamt 787 Genehmigungsanträge für klinische Prüfungen gestellt. Davon entfielen beim BfArM 270 (5,5 Prozent) und beim PEI 108 (13,7 Prozent) auf Anträge mit Einschluss von Minderjährigen. Bei etwa der Hälfte dieser Anträge handelte es sich um klinische Prüfungen unter ausschließlicher Beteiligung von Minderjährigen. Genehmigt wurden im Berichtszeitraum vom BfArM 240 (6,6 Prozent), vom PEI 105 (13,8 Prozent) klinische Prüfungen unter Beteiligung von Minderjährigen. 2008 wurden weniger Anträge gestellt und genehmigt als in den Vorjahren (siehe Tabelle 1).

Die Zahl der Versagungen einer klinischen Prüfung im Berichtszeitraum war mit einer (BfArM) und drei (PEI) sehr gering (siehe Tabelle 1). Beide Behörden geben an, dass in keinem Fall spezielle Probleme von Minderjährigen in klinischen Prüfungen Grund für die Versagungen waren. Einige Anträge wurden vor Abschluss des Antragsverfahrens vom Sponsor zurückgenommen.

Abbrüche einer laufenden klinischen Prüfung wegen neu bekannt gewordener Risiken werden vom PEI nicht und vom BfArM in zwei Fällen angegeben. In einem Fall sei eine klinische Prüfung, für die in Deutschland allerdings noch keine Patienten einbezogen waren, im Zusammenhang mit dem Auftreten schwerer Leberschädigungen unter der Prüfmedikation abgebrochen worden. In dem anderen Fall sei eine in Deutschland laufende klinische Prüfung wegen des Auftretens von Lipoatrophien an der Injektionsstelle nach subkutaner Gabe eines Prüfartzeimittels abgebrochen worden. Das BfArM gibt ferner an, dass fünf klinische Prüfungen an Minderjährigen wegen Rekrutierungsproblemen vorzeitig beendet wurden.

Zu den Sponsoren wird mitgeteilt, dass klinische Studien an Minderjährigen in der Mehrzahl durch kommerzielle Sponsoren durchgeführt worden sind. Beim BfArM lag der Anteil der Anträge mit einem nichtkommerziellen Sponsor (unter Vernachlässigung des nicht repräsentativen Zeitraums des Jahres 2004) zwischen 18 Prozent und 32 Prozent. Beim PEI nahm die Zahl der Anträge im gleichen Zeitraum von 4 Prozent auf 20 Prozent zu (siehe Tabelle 2).

Tabelle 1

Anzahl der klinischen Prüfungen mit Minderjährigen (Mj) und Entscheidungen der Bundesoberbehörden im Berichtszeitraum

	Anträge mit Mj (ausschließlich mit Mj)		abgelehnt		genehmigt		Genehmigungen insg. (Anträge insg.)	
	BfArM	PEI	BfArM	PEI	BfArM	PEI	BfArM	PEI
2004 (ab 6.8.)	18 (6)	3 (1)	1	0	17	3	250	22
2005	72 (32)	26 (17)	0	0	66	26	1 032	153
2006	59 (33)	31 (14)	0	0	52	31	1 158	176
2007	67 (35)	28 (12)	0	3	62	25	1 110	202
2008	54 (30)	20 (9)	0	0	43 ¹	20	932 ²	207
	270 ³ (136)	108 (53)	1	3	240	105	4 482 (4912)	760 (787)

¹ Stand 17. Februar 2009: 7 offene Verfahren.

² Stand 17. Februar 2009: 141 offene Verfahren.

³ Fünf Anträge wurden zweimal eingereicht.

Tabelle 2

Sponsor-Status bei Anträgen auf klinische Prüfungen unter Beteiligung Minderjähriger nach Angaben der Bundesoberbehörden

Jahr	Anträge unter Beteiligung Minderjähriger			
	Kommerzielle Sponsoren		Nicht-kommerzielle Sponsoren	
	BfArM	PEI	BfArM	PEI
2004 (ab 06.08.)	83,3 %	100 %	16,7 %	0 %
2005	79,2 %	96 %	20,8 %	4 %
2006	67,8 %	94 %	32,2 %	6 %
2007	82,1 %	89 %	17,9 %	11 %
2008	74,1 %	80 %	25,9 %	20 %

Abschlüsse: Im Berichtszeitraum wurden 76 klinische Prüfungen unter Beteiligung Minderjähriger aus dem Zuständigkeitsbereich des BfArM und 60 aus dem Zuständigkeitsbereich des PEI regulär beendet.

Placebo-Kontrollen: Nach Angaben des BfArM entfielen von 265 Anträgen auf Genehmigung einer klinischen Prüfung unter Beteiligung von Minderjährigen 117 Anträge

auf klinische Prüfungen mit einer Placebo-Kontrolle. Bei den 108 beim PEI gestellten Anträgen waren dies 26 Anträge.

Altersgruppenangaben: Nach Angaben des PEI waren in den klinischen Prüfungen Kinder unter einem Jahr vergleichsweise selten gegenüber Schulkindern und Heranwachsenden vertreten (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3

**Verteilung der Altersgruppen in beim PEI beantragten klinischen Prüfungen an Minderjährigen
(Mehrfachnennungen sind möglich)**

Alter	Anzahl klinischer Prüfungen
Ungeborene (vor Geburt)	1
Frühgeburten (vor der 37. Schwangerschaftswoche)	2
Neugeborene (vor dem 28. Tag nach der Geburt)	7
Krabbel- und Kleinkinder (von 28 Tagen bis 23 Monate)	41
Kinder (2 bis 11 Jahre)	61
Adoleszente (12 bis 17 Jahre)	71

3.2 Medizinische Anwendungsbereiche

Nach Angaben des BfArM waren in 265 Anträgen als häufigste medizinische Anwendungsbereiche (> 10 Prozent) vertreten: Neurologie/Psychiatrie (17 Prozent), Endokrinologie/Stoffwechselkrankheiten (13,6 Prozent), Pneumologie 11,7 Prozent, Infektiologie (11,3 Prozent) sowie Dermatologie (10,2 Prozent); siehe Tabelle 4.

Tabelle 4

**Medizinische Anwendungsbereiche in beim BfArM beantragten klinischen Prüfungen
unter Beteiligung von Minderjährigen im Berichtszeitraum**

Medizinische Anwendungsbereiche	Anträge mit Beteiligung von Minderjährigen	
	Anzahl	Anteil in %
Allergologie	2	1,8 %
Allgemeinmedizin	5	1,9 %
Augenheilkunde	5	1,9 %
Anästhesiologie/Analgesie	4	1,5 %
Dermatologie	27	10,2 %
Diagnostika/Radiologie	10	3,8 %
Endokrinologie/Stoffwechsel krankheiten	36	13,6 %
Gastroenterologie	8	3,0 %
Gynäkologie	1	0,4 %
Hämatologie/Onkologie	23	8,7 %
Infektiologie	30	11,3 %
Kardiologie	18	6,8 %
Neonatologie/Pädiatrische Intensivmedizin	9	3,4 %
Nephrologie	4	1,5 %
Neurologie/Psychiatrie	45	17 %
Pneumologie	31	11,7 %
Rheumatologie	2	0,8 %
Stomatologie	1	0,4 %
Urologie	4	1,5 %
Summe	265	

In Tabelle 5 sind die häufigsten Indikationen in Genehmigungsanträgen beim BfArM zusammengestellt:

Tabelle 5

Indikationen bei Genehmigungsanträgen beim BfArM für klinische Prüfungen unter Beteiligung von Minderjährigen im Berichtszeitraum

Indikationen (≤ 5)	Anzahl Genehmigungsanträge
Zystische Fibrose	17
Asthma	17
Epilepsie	15
Aufmerksamkeits/Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS)	13
Arterielle Hypertonie	9
Pulmonale Hypertonie	9
HIV	8
Dermatitis allgemein	7
Phenylketonurie	7
Atopische Dermatitis	6
Diabetes mellitus	6
Akne	5
Diagnostik	5
Gastro-ösophageale Refluxkrankheit (GERD)	5
Wachstumsstörung	5

Nach Angaben des PEI sind in 108 Anträgen als häufigste Anwendungsbereiche (> 10 Prozent) Infektiologie (46,3 Prozent), Allergologie (14,8 Prozent), Hämatologie (11,1 Prozent), genetische Erkrankungen und Onkologie mit je 10,2 Prozent ausgewiesen (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6

Medizinische Anwendungsbereiche in beim PEI beantragten klinischen Prüfungen unter Beteiligung von Minderjährigen im Berichtszeitraum

Anwendungsbereich	Anträge mit Beteiligung von Minderjährigen	
	Anzahl	Anteil in %
Allergologie	16	14,8 %
Endokrinologie/Stoffwechselerkrankungen	2	1,9 %
Genetische Erkrankungen	11	10,2 %
Hämatologie	12	11,1 %
Infektiologie	50	46,3 %
Onkologie	11	10,2 %
Rheumatologie	6	5,6 %
Summe	108	

In Tabelle 7 sind die in den Genehmigungsanträgen beim PEI vertretenen Produktgruppen zusammengestellt. An erster Stelle stehen Impfstoffe mit 44 Anträgen.

Tabelle 7

Verteilung der klinischen Prüfungen mit Beteiligung von Minderjährigen im Verhältnis zur Gesamtzahl der klinischen Prüfungen beim PEI im Berichtszeitraum, aufgeschlüsselt nach Arzneimittelgruppen

Produktgruppe	Anzahl klinischer Prüfungen mit Beteiligung von Minderjährigen	Gesamtzahl klinischer Prüfungen	Anteil in % an klinischen Prüfungen mit Beteiligung Minderjähriger
Allergene	12	65	18,5 %
Blutzubereitungen	3	14	21,4 %
Gentransfer-Arzneimittel	0	11	0 %
Gerinnungsfaktoren	11	31	35,5 %
GVO	0	16	0 %
Immunglobulin normal	6	17	35,3 %
Immunglobulin speziell	1	4	25,5 %
Impfstoffe	44	144	30,6 %
Monoklonale Antikörper	23	415	5,5 %
Serum polyklonal	0	1	0 %
Somatische Zelltherapeutika	8	36	22,2 %
Tumorimpfstoffe/Peptide	0	33	0 %
Summe	108	787	13,7 %

Bei den klinischen Prüfungen mit Minderjährigen im Zuständigkeitsbereich des BfArM handelt es sich überwiegend um Studien mit therapeutischer Zielrichtung. Bei den klinischen Prüfungen im Zuständigkeitsbereich des PEI dominieren Studien mit präventiver Zielrichtung (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8

Zielrichtung der klinischen Prüfungen unter Beteiligung von Minderjährigen im Berichtszeitraum nach Angaben der Bundesoberbehörden

	Genehmigungsanträge	
	BfArM (n = 265)	PEI (n = 108)
Therapie	253 (95,5 %)	45 (41,7 %)
Diagnostik	7 (2,6 %)	0
Prävention	5 (1,9 %)	63 (58,3 %)

4 Erfahrungen aus der Praxis

4.1 Allgemeine Einschätzung

Zur Bewertung von Auswirkungen der 12. AMG-Novelle auf die Erprobung von Arzneimitteln an Minderjährigen wurden Stellungnahmen von mit der Genehmigung und Bewertung sowie Planung, Durchführung und Förderung von klinischen Prüfungen an Minderjährigen befassten Stellen (siehe Abschnitt 2.2) herangezogen und ausgewertet.

Grundsätzlich lässt sich feststellen, dass bei den Bundesoberbehörden, der Mehrzahl der Ethik-Kommissionen und bei Verbänden der pharmazeutischen Industrie positive Erfahrungen mit den Neuregelungen für klinische Prüfungen überwiegen. Hingegen stellen universitäre Forschungseinrichtungen fest, dass die Durchführung nichtkommerzieller, wissenschaftsinitiiierter pädiatrischer klinischer Prüfungen (IITS) durch die Neuregelungen erheblich aufwändiger und teurer gegenüber früher geworden ist.

Die notwendige Vorgabe ethischer und rechtlicher Rahmenbedingungen für pädiatrisch klinische Prüfungen in Form der Guten Klinischen Praxis (GCP-Konzept) wird allgemein anerkannt. Die meisten Einsender verbinden mit dem GCP-Konzept auch eine Verbesserung der Qualität der klinischen Prüfung und mehr Sicherheit für die Teilnehmer. Konsens besteht auch, dass verlässliche Erkenntnisse über Risiken, geeignete Darreichungsformen und zur Wirksamkeit der Anwendung eines Arzneimittels am besten über klinische Prüfungen zu gewinnen sind und zur Erprobung von Arzneimitteln an Kindern diese daher unkontrollierten Heilversuchen vorzuziehen sind.

Universitäre Forschungseinrichtungen bewerten bestimmte administrative Neuregelungen gleichwohl als „unsinnige Bürokratie“, die, weil sie erhebliche personelle, zeitliche und finanzielle Ressourcen binde, die ohnehin hoch komplizierten und gegenüber Erwachsenen viel aufwendigeren klinischen Prüfungen in der Pädiatrie erheblich behindere. Als Besonderheit der Pädiatrie werden der besonders hohe Anteil des Off-Label-Gebrauchs von Arzneimitteln und die deshalb notwendige Verbesserung der pädiatrischen Anwendung für die nur an Erwachsenen erforschten Arzneimittel angeführt. Wo Verbesserungen nötig wären, ginge aus der Prioritätenliste der EMEA für Forschungsbedarf in der Pädiatrie bei „patentfreien“ Arzneimitteln⁵ hervor. Es wird auch dargelegt, dass bei diesen Arzneimitteln wegen geringer Gewinnaussichten nicht immer ein Interesse der Industrie an weiterer Forschung bestehe. Vielfach wären wegen geringer Fallzahlen Multizenterstudien erforderlich. Weitere Aspekte, die die Organisation pädiatrischer klinischer Prüfungen aufwendiger machen, wie Probleme bei der Rekrutierung, der Einholung der Einwilligung sowie der Planung solcher Studien, werden in einer Publikation einer Bundesoberbehörde vertieft angesprochen⁶. Eine weitere Besonderheit der Pädiatrie sei auch, dass die Behandlung

krebskranker Kinder nahezu flächendeckend in Form sog. Therapieoptimierungsstudien erfolge.

Die in den Stellungnahmen berichteten Probleme erstrecken sich im Wesentlichen auf folgende Bereiche:

- spezifische Regelungen im AMG für Minderjährige,
- Genehmigungsverfahren bei Bundesoberbehörden und Verfahren bei Ethik-Kommissionen,
- Monitoring, Pharmakovigilanz,
- Abgrenzung klinischer Prüfungen zu nichtinterventionsellen Prüfungen,
- Gebühren,
- Röntgenverordnung, Strahlenschutzverordnung,
- Maßnahmen außerhalb regulativer Vorschriften,
- Fördermaßnahmen.

Zur Lösung der Probleme werden unterschiedliche Maßnahmen vorgeschlagen, siehe dazu Ausführungen ab Abschnitt 4.3 ff. Im Bereich der nichtkommerziellen klinischen Prüfungen sind dies hauptsächlich eine verstärkte finanzielle Förderung und Erleichterungen bei der praktischen Umsetzung der gesetzlichen Regelungen.

4.2 Mitteilungen zu klinischen Prüfungen mit Minderjährigen

4.2.1 Anzahl, Sponsorstatus

Befürchtungen, dass es durch die 12. AMG-Novelle zu einer Abnahme der Zahl der klinischen Prüfungen kommen könne, haben sich nach Angaben der Bundesoberbehörden nicht bestätigt (siehe Abschnitt 3). Es ist aber auch keine Zunahme der Antragszahlen festzustellen. Die Zahl der Anträge für klinische Prüfungen unter Beteiligung Minderjähriger pro Jahr blieb im Berichtszeitraum vielmehr weitgehend konstant. Bezogen auf die Gesamtzahl aller Anträge sind im Berichtszeitraum verhältnismäßig wenig klinische Prüfungen an Minderjährigen beantragt worden: Nur bei 270 (5,5 Prozent) beim BfArM und bei 108 (13,7 Prozent) beim PEI beantragter klinischer Prüfungen war eine Beteiligung minderjähriger Teilnehmer vorgesehen und nur bei etwa der Hälfte dieser Anträge handelte es sich um ausschließlich an Minderjährigen geplante klinische Prüfungen (siehe Tabelle 1 Abschnitt 3).

Auch Ethik-Kommissionen teilen keine wesentlichen Änderungen der Antragszahlen im Berichtszeitraum mit, die Veränderungen durch die 12. AMG-Novelle nahe legen könnten. Für die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) sind ebenfalls keine Auswirkungen der 12. AMG-Novelle bezogen auf die Antragszahlen für das gemeinsam mit dem Bundesministerium für Bildung und Forschung 2003 aufgelegte Förderprogramm „Klinische Studien“ belegbar. Die beobachtete deutliche Steigerung der pro Studie beantragten Mittel zwischen 2005 und 2006 von ursprünglich durchschnittlich 876 000 Euro auf 1,5 Mio. Euro (siehe Anlage 3) könnte nach Einschätzung der DFG gleichwohl im Zusammenhang mit den AMG-Regelungen stehen.

⁵ <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/paediatrics/41493609en.pdf>.

⁶ Lehmann B et al, Klinische Prüfung an Kindern im Spannungsfeld zwischen wissenschaftlichen Anforderungen, der Sicherstellung der korrekten Behandlung und ethischen Aspekten, Bundesgesundheitsbl. (2009) 52: 410–416.

Aus den Angaben der Bundesoberbehörden zum Sponsorstatus geht hervor, dass klinische Prüfungen unter Beteiligung Minderjähriger in der Mehrzahl einen kommerziellen Sponsor haben. Die Situation der nicht-kommerziellen klinischen Prüfungen in der Pädiatrie stellt sich gleichwohl nicht so negativ dar, wie dies in einzelnen Stellungnahmen vorgetragen wird. Seit Inkrafttreten der 12. AMG-Novelle sind die Antragszahlen für nicht-kommerzielle klinische Prüfungen unter Beteiligung Minderjähriger angestiegen, wenn auch nicht in großem Umfang (siehe Tabelle 2 Abschnitt 3).

Die Frage, ob Forschungsvorhaben – wie angegeben – wegen der Neuregelungen erst gar nicht beantragt wurden, lässt sich damit nicht beantworten. Auch einer als Beleg für den Rückgang nicht-kommerzieller klinischer Prüfungen übersandten Literaturstelle⁷ sind keine konkreten Zahlen für die Situation in Deutschland zu entnehmen. Hier erfolgt ein Hinweis, dass für eine Multizenterstudie zu einem Chemotherapeutikum zur Behandlung krebskranker Kinder, die 2005 begonnen wurde, bislang weniger als die Hälfte der vorgesehenen Teilnehmer rekrutiert werden konnte und dass zu den Ländern, die „ausgefallen“ sind, Deutschland gehörte. Die Gründe dafür werden nicht näher ausgeführt, es bleibt auch offen, wie häufig solche Fälle bislang aufgetreten sind.

Den Mitteilungen universitärer Forschungseinrichtungen ist eine unterschiedliche Auslastung zu entnehmen. Dies deckt sich mit Ergebnissen einer Umfrage bei 18 Kinderkliniken im Zeitraum 2005 bis 2008⁸. Danach sind in zwei Zentren keine klinischen Prüfungen an Minderjährigen durchgeführt worden. In zehn Zentren sind bis zu fünf, in einzelnen Zentren bis zu 20 und in einem Zentrum mehr als 40 klinische Studien im genannten Zeitraum durchgeführt worden.

Für die Bundesregierung folgt aus den Stellungnahmen kein Zusammenhang zwischen Neuregelungen und Forschungsdefiziten in bestimmten Bereichen der Pädiatrie. Die Bundesregierung teilt die Erwartung in den meisten Stellungnahmen, dass durch die Europäische Kinderarzneimittel-Verordnung die Zahl der klinischen Prüfungen zukünftig deutlich zunehmen wird. Ob damit die aufgezeigten Forschungsdefizite zeitnah beseitigt werden können, bleibt abzuwarten (siehe auch Ausführungen unter Abschnitt 4.2.3).

4.2.2 Versagungen, Abbrüche

Versagungen: Die Bundesoberbehörden berichten, dass Anträge auf Genehmigung einer klinischen Prüfung an Minderjährigen sehr selten endgültig abgelehnt worden sind (BfArM: 1, PEI: 3, siehe Tabelle 1 Abschnitt 3) und dass die Nichterfüllung der besonderen Voraussetzungen für klinische Prüfungen bei Minderjährigen in keinem Fall ein Grund für die Versagungen war. Auch den Mittei-

lungen von Ethik-Kommissionen ist zu entnehmen, dass nur für wenige klinische Prüfungen keine zustimmende Bewertung erteilt wurde. Bundesoberbehörden und Ethik-Kommissionen geben aber an, dass Sponsoren Anträge noch vor Abschluss des Bewertungsverfahrens zurückgezogen haben.

Abbrüche laufender klinischer Prüfungen an Minderjährigen wegen neu bekannt gewordener Risiken werden ebenfalls sehr selten berichtet. Den Mitteilungen nach war nur eine in Deutschland laufende klinische Prüfung betroffen. Ein weiterer Abbruch im Zusammenhang mit Nebenwirkungen betraf eine Multizenterstudie, in die zu diesem Zeitpunkt noch keine Patienten in Deutschland einbezogen waren. Des Weiteren werden Abbrüche einzelner klinischer Prüfungen berichtet, bei der die Nutzen-Risiko-Relation für die minderjährigen Teilnehmer vertretbar blieb und Rekrutierungsprobleme oder andere Gründe maßgeblich für den Abbruch waren.

Bewertung: Die geringe Zahl der berichteten Abbrüche von laufenden klinischen Prüfungen an Minderjährigen wegen Nebenwirkungen wertet die Bundesregierung als Indiz dafür, dass sich Maßnahmen zum Schutz der Teilnehmer bewährt haben. Neben der Überwachung der laufenden Prüfung zählt dazu auch die Doppelprüfung der vorhersehbaren Risiken und Nachteile durch die Bundesoberbehörden und Ethik-Kommissionen vor der Aufnahme der Prüfung. Bedeutung für den Schutz der Teilnehmer hat auch, dass im Rahmen des Genehmigungsverfahrens von Seiten der Bundesoberbehörde bei der Antragstellung überprüft wird, ob der Sponsor ein Monitoring und Auditsystem in den Ablauf der klinischen Prüfung integriert hat. Zu dem Vorschlag einer Fachgesellschaft nach zusätzlicher Einrichtung eines „Data Safety Monitoring Board“, siehe Ausführungen unter Abschnitt 4.5.

4.2.3 Verbesserung der Arzneimittelsicherheit in der Pädiatrie

Mehrere universitäre Forschungseinrichtungen und Ethik-Kommissionen teilen mit, dass in den letzten Jahren eine Reihe neuer Arzneimittel und Darreichungsformen für Kinder zugelassen wurden und bei einzelnen Arzneimitteln Dosisempfehlungen für verschiedene Altersgruppen ausgehend von klinischen Prüfungen an Minderjährigen nachgetragen werden konnten. Für diese Entwicklung wird kein unmittelbarer Zusammenhang mit der 12. AMG-Novelle beschrieben. Einzelne Einsender erwarten deutlich mehr Auswirkungen von der Europäischen Kinderarzneimittel-Verordnung und geben an, dass bereits ein Jahr nach dem Inkrafttreten nahezu 200 Anträge für etwa 420 pädiatrische Indikationen vorgelegt worden seien (Erster Jahresbericht des Pädiatrieausschusses der Europäischen Zulassungsbehörde⁹).

Als Beispiele für Verbesserungen der Arzneimittelsicherheit in der Pädiatrie gibt die Bundesärztekammer auf Basis ihrer Umfrage bei Ethik-Kommissionen der Landesärztekammern die Einführung polyvalenter Impfstoffe,

⁷ Keim B, Tied up in red tape, European trials shut down, Nature Medicine (2007) 13, 2: 110.

⁸ Kinder in klinischen Studien: Umfrage zur Situation in universitären Kinderkliniken in Deutschland <http://www.egms.de/en/gms/2008-6/000046.shtml>.

⁹ <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/dpco/34788408en.pdf>.

die Zulassung von Antimykotika bereits für Neugeborene und die topische Anwendung bestimmter Arzneimittel an. Universitäre Forschungseinrichtungen benennen als weitere Beispiele klinische Prüfungen zur Toxizitätsminderung in der Langzeit-Immunsuppression nach Nierentransplantation, zur Wirksamkeit der Wachstumshormontherapie, zur Wirksamkeit von Clonidin als Begleitmedikation zur Sedierung langfristig beatmeter Neugeborener und Säuglinge¹⁰ sowie von Coffein zur Behandlung der primären Apnoe bei Frühgeborenen.

Die Versorgung älterer Jugendlicher mit an ihnen geprüften Arzneimitteln und bei häufigen pädiatrischen Erkrankungen bezeichnen einige Einsender inzwischen als gut. Sie geben aber an, dass weiterhin Lücken bei der Prüfung von Arzneimitteln bei Neugeborenen und Kleinkindern sowie in einigen Spezialgebieten der Kinderheilkunde bestehen. Die Weiterentwicklung von Arzneimitteln für pädiatrische Anwendungen erfolge hier, soweit Fragen der klinischen Versorgungspraxis oder Verbesserung von Behandlungsstrategien im Vordergrund stehen, vielfach über nicht-kommerzielle klinische Prüfungen. Über die Europäische Kinderarzneimittel-Verordnung könne hier aus Sicht einiger Einsender keine Verbesserung der Situation erreicht werden. Denn die mit der Verordnung eingeführten Anreize (z. B. PUMA, siehe Abschnitt 2.2) seien für nicht-kommerzielle Forscher uninteressant oder nicht erreichbar. Problematisch sei auch, dass auf Grund der Verordnung pädiatrische Studien für Indikationen durchzuführen sind, die hauptsächlich für adulte Populationen Relevanz haben. Schwierig für die Situation der pädiatrischen universitären Forschung sei ferner, dass die durch die 12. AMG-Novelle bereits erschwerte Finanzierung sich durch die Verordnung weiter verschlechtere. Bereits jetzt wäre eine Finanzierung von nicht-kommerziellen Prüfungen aus öffentlichen Mitteln kaum noch möglich. Die Verordnung verschärfe den Konkurrenzkampf von Einrichtungen um die Einwerbung von Drittmitteln (siehe Abschnitt 4.10).

4.2.4 Placebokontrollen

Aus den Stellungnahmen geht insgesamt hervor, dass die Notwendigkeit der Mitführung einer Placebokontrolle zur Generierung verlässlicher Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit auch bei klinischen Prüfungen an Minderjährigen grundsätzlich anerkannt wird. Beim BfArM sind 117 und beim PEI 26 Anträge auf klinische Prüfungen mit Placebokontrolle im Berichtszeitraum vorgelegt worden (siehe Tabelle 3 Abschnitt 3). Bereits im AMG-Erfahrungsbericht 2007 wurde festgestellt, dass in Bezug auf die Vertretbarkeit von Placebostudien bei Ethik-Kommissionen insgesamt und insbesondere bei der Durchführung an Kindern und Jugendlichen ein ausgeprägtes Problembewusstsein besteht. Den Antworten der Ethik-Kommissionen ist auch jetzt eine restriktive Tendenz bei der Beurteilung der Zulässigkeit solcher Studien zu ent-

nehmen. Placebokontrollen wurde bei Alternativlosigkeit (Fehlen einer anerkannten Standardtherapie) oder wenn das Placebo zusätzlich zu einer Basistherapie („Add-on-Design“) gegeben wird, zugestimmt. Erkennbar ist, dass im Hinblick auf den in der Pädiatrie häufigen Off-Label-Gebrauch von Arzneimitteln als Standardtherapie der Prüfung, welche Behandlungsform als sicher belegter Standard gelten kann und deshalb Kindern in klinischen Prüfungen nicht vorenthalten werden darf, besondere Bedeutung beigemessen wurde. Erkennbar ist auch, dass die Zulässigkeit der Placebokontrolle an die Einhaltung allgemeiner Schutzgebote und bei „gruppennütziger Teilnahme“ an ergänzende Einschränkungen („minimales Risiko, minimale Belastung“) geknüpft wurde. Für die Bundesregierung ergibt sich aus den Stellungnahmen insgesamt kein Handlungsbedarf zur Klarstellung einer möglichen Zulässigkeit von klinischen Prüfungen mit Placebokontrolle bei Kindern.

4.3 Mitteilungen zu spezifischen Regelungen zu klinischen Prüfungen an Minderjährigen

Den Neuregelungen der 12. AMG-Novelle für klinische Prüfungen an Minderjährigen lag das Bestreben zugrunde, durch gesetzgeberische Maßnahmen die Forschung mit Arzneimitteln zu verbessern ohne den notwendigen Schutz dieser besonders schutzwürdigen Bevölkerungsgruppe zu gefährden. Die Einführung des sog. Gruppennutzens und damit zusammenhängend unterschiedlicher Regelungen im AMG für gesunde und kranke Kinder waren bei der öffentlichen Anhörung und im Gesetzgebungsverfahren Kernpunkte kritischer Nachfragen. In den Stellungnahmen werden dazu nur wenige Probleme angezeigt. Im Einzelnen sind dies:

§ 40 Absatz 4 Nummer 1 AMG

Die Regelungen im AMG für Arzneimittelprüfungen an gesunden Minderjährigen sind mit der 12. AMG-Novelle nicht wesentlich geändert worden. Die jetzt von einem pharmazeutischen Verband erhobene Forderung, den Regelungsbereich, der bislang auf das Erkennen oder Verhüten von Krankheiten beschränkt ist, um die Prüfung der Verhütung einer Schwangerschaft an gesunden Minderjährigen zu erweitern, war im Gesetzgebungsverfahren auch vom Bundesrat vorgetragen worden.

Bewertung: Der Deutsche Bundestag hat im Gesetzgebungsverfahren die Forderung nach Erweiterung des Regelungsbereichs nicht aufgegriffen. Die Bundesregierung hält eine Klärung primär durch die Praxis für erforderlich, ob klinische Prüfungen an Minderjährigen wirklich erforderlich sind und vorhandene Daten an Erwachsenen nicht ausreichen. In der Prioritätenliste der EMEA zum Forschungsbedarf in der Pädiatrie bei patentfreien Arzneimitteln werden aktuell andere Prioritäten gesetzt¹¹.

¹⁰ Studie des bis 2008 vom BMBF geförderten Pädiatrischen Netzwerkes PAED-Net.

¹¹ <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/paediatrics/41493609en.pdf>.

§ 40 Absatz 4 und § 41 Absatz 2 AMG

Zur Einführung des Gruppennutzens werden folgende Probleme berichtet: Eine Ethik-Kommission (einer Landesärztekammer) gibt an, dass die im AMG als Grundsatz für die Durchführung klinischer Prüfungen an Minderjährigen verankerte Bedingung „minimale Belastung und minimales Risiko“ eine gruppennützige Forschung bei Therapiestudien an Minderjährigen sehr einschränke, weil Grenze und Schwelle absolut gelten und eine Abwägung je nach Indikation ausgeschlossen sei. Aus diesem Grund und weil im AMG keine gruppennützige Forschung an gesunden Minderjährigen zulässig sei, hätten bestimmte Forschungsprojekte in Deutschland nicht durchgeführt werden können.

Pharmazeutische Industrieverbände teilen mit, dass es bisher nur wenige Genehmigungsanträge für klinische Prüfungen gebe, die auf einem gemäß der Europäischen Kinderarzneimittel-Verordnung geprüften Prüfplan beruhen. Es gebe daher noch kaum Erfahrungen dazu, ob die im AMG gegenüber dem EG-Recht definierten spezifischen Regelungen für Kinderstudien möglicherweise Probleme erzeugen. Sie bemerken aber, dass es zu der Auslegung der im AMG (zusätzlich zur Europäischen Kinderarzneimittel-Verordnung) vorhandenen Rechtsbegriffe „minimales Risiko“ und „minimale Belastung“ immer wieder Diskussionen mit Ethik-Kommissionen gebe. Sie sehen daher Antragsteller, Behörden und Ethik-Kommissionen in der Pflicht, gemeinsam an tragfähigen, durchgängig einheitlich anzuwendenden Ansätzen zu arbeiten.

Bewertung: Die Bundesregierung sieht zurzeit kein Erfordernis für eine Änderung der gesetzlichen Regelungen. Sie hält an den Verfahrensvorgaben fest, weil diese die Anforderungen an den Schutz Minderjähriger in klinischen Prüfungen präzisieren. Die Ethik-Kommissionen und die Bundesoberbehörden sind gehalten, die für die klinische Prüfung eingereichten Unterlagen auf das erwartete Nutzen/Risikoprofil hin sorgfältig zu prüfen und zu bewerten (Gesetzesbegründung, Bundestagsdrucksache 748/03, S. 71). Die Bundesregierung unterstützt die Erarbeitung von Ansätzen aus der Praxis für qualitative und quantitative Kriterien, die für ein Einhalten der Belastungsgrenze und Risikoschwelle herangezogen werden könnten.

Den Stellungnahmen, insbesondere von universitären Forschungseinrichtungen, ist zu entnehmen, dass Regelungen zur Einbeziehung gesunder Kinder offensichtlich Fragen aufwerfen. Es wird angegeben, die Durchführung klinischer Prüfungen zur „medikamentösen Prävention“ sei seit der 12. AMG-Novelle bei Minderjährigen nicht mehr erlaubt.

Bewertung: Diese Auslegung der gesetzlichen Regelungen beruht offenbar auf einem Missverständnis. Klinische Prüfungen an gesunden Kindern sind grundsätzlich zulässig, wenn das zu prüfende Arzneimittel zum Erkennen oder zum Verhüten von Krankheiten bestimmt und die Anwendung des Arzneimittels nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft angezeigt ist, um bei dem betreffenden Minderjährigen Krankheiten zu erken-

nen oder ihn vor Krankheiten zu schützen. Die Anwendung des Prüfartzneimittels muss für den Minderjährigen von Nutzen sein (§ 40 Absatz 4 Nummer 1 AMG).

§ 42 AMG

§ 42 AMG regelt das Genehmigungsverfahren durch die Bundesoberbehörden. Die Bundesoberbehörden forderten für den Fall, dass sie z. B. aus Inspektionen Kenntnisse über Missstände im Hinblick auf die Einhaltung von Schutzbestimmungen für minderjährige Teilnehmer oder die Eignung einer Prüfstelle erhalten, eine Ausweitung der Versagungsgründe.

Bewertung: Der Forderung der Bundesoberbehörden ist über eine Änderung im Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 17. Juli 2009 (BGBl. I S. 1990), nachfolgend 15. AMG-Novelle genannt, entsprochen worden.

GCP-Verordnung

Von einer Bundesoberbehörde wird angesichts der zu erwartenden Zunahme klinischer Prüfungen durch die Europäische Kinderarzneimittel-Verordnung gefordert, in der GCP-Verordnung vorzusehen, dass der Sponsor den aktuellen Stand des Verfahrens zum pädiatrischen Prüfkonzept bei der Antragsstellung auf Genehmigung der klinischen Prüfung an Minderjährigen und bei genehmigungspflichtigen nachträglichen Änderungen darstellen muss.

Bewertung: Die Bundesregierung wird den Vorschlag im Rahmen der vorgesehenen Änderung der GCP-Verordnung prüfen.

4.4 Mitteilungen zum Genehmigungsverfahren bei Bundesoberbehörden und Bewertungsverfahren bei Ethik-Kommissionen

Mit der 12. AMG-Novelle ist ein explizites Genehmigungsverfahren für klinische Prüfungen zusätzlich zum Verfahren der Beteiligung von Ethik-Kommissionen eingeführt worden. Die GCP-Verordnung enthält Durchführungsbestimmungen zum praktischen Vollzug der mit der 12. AMG-Novelle zu beiden Verfahren getroffenen Regelungen.

Verbände der pharmazeutischen Industrie heben hervor, dass das Antrags- und Bewertungsverfahren für klinische Prüfungen – wie im Erwachsenenbereich – insbesondere durch die Einführung einer zuständigen, federführenden Ethik-Kommission deutlich erleichtert und beschleunigt worden sei. Sie tragen unter Verweis auf ihre Stellungnahmen zum AMG-Erfahrungsbericht 2007 aber vor, dass bei einigen Ethik-Kommissionen noch immer Unsicherheiten bei der Anwendung und Auslegung der Regelungen bestehen und regen die Erarbeitung von Empfehlungen für Verfahrensvereinheitlichungen an. Handlungsbedarf sehen sie vor allem im Bereich der Anforderungen und Erwartungen an das Design von klinischen Prüfungen mit Minderjährigen. Sie geben an, dass

die gängige Praxis der Übertragung der Anforderungen von Erwachsenenstudien auf das Design von klinischen Prüfungen an Minderjährigen schwer umsetzbar sei, die Patientenrekrutierung erschwere und den Aufwand und die Kosten erhöht habe.

Sie weisen auch darauf hin, dass es bisher nur wenige Genehmigungsanträge für klinische Prüfungen gebe, die auf Basis eines gemäß Europäischer Kinderarzneimittel-Verordnung geprüften Prüfplanes erfolgt sind. Nach dazu übermittelten Angaben des BfArM¹² waren dies bis zum 1. Dezember 2008 weniger als fünf Anträge. Für sie ist daher noch nicht absehbar, ob die im AMG gegenüber dem EG-Recht definierten spezifischen Regelungen für die Durchführung von Kinderstudien möglicherweise Probleme aufwerfen könnten. Handlungsbedarf wird gleichwohl, ausgehend von unterschiedlichen Auslegungen der Ethik-Kommissionen für die im AMG festgelegten Bedingungen für „minimales Risiko und minimale Belastung“ gesehen (siehe auch Abschnitt 4.1).

Universitäre Forschungseinrichtungen tragen vor, dass sich die Durchführung nichtkommerzieller klinischer Prüfungen durch die neuen regulativen Anforderungen spürbar erschwert habe und der Aufwand sehr hoch und in der klinischen Routine nicht zu leisten sei. Erschwerisse werden insbesondere für die Übernahme der Sponsorenschaft und damit verbundener Aufgaben bei Multi-zenterstudien, die Schaffung eines Qualitätssicherungs- und Kontrollsystems (Monitoring), durch Archivierungsvorschriften, Melde- und Berichtspflichten, die Pharmakovigilanz sowie Gebühren bei Bundesbehörden, Landesbehörden und Ethik-Kommissionen sowie für die Probandenversicherung angegeben. Hinzu kämen aufwendige formale Anforderungen bei der Antragstellung. Einer der Stellungnahmen liegt eine Publikation bei, die Aufwand und Kosten einer präferenzierten klinischen Prüfung an Kindern detailliert dargestellt¹³.

Universitäre Forschungseinrichtungen und auch Verbände der pharmazeutischen Industrie halten vordringlich Vereinfachungen bei der formalen Antragsstellung (Zahl der angeforderten Kopien etc.) und der Prüfung der pädiatrischen Qualifikation eines Prüfers oder Zentrums durch die verschiedenen Ethik-Kommissionen für nötig. Beide Seiten schlagen dazu die Einrichtung einer zentralen Sammlung aller pädiatrischen Prüfärzte/Zentren, einschließlich deren Qualifizierungsnachweise in einer Datenbank vor, damit diese Unterlagen den Ethik-Kommissionen nicht immer wieder neu eingereicht werden müssen. Universitäre Einrichtungen fordern des Weiteren klarere Anforderungen in Bezug auf die einzureichenden Dokumente, z. B. hinsichtlich des Aufbaus eines Dossiers für das Prüfpräparat gemäß § 7 Absatz 4 GCP-V.

Zusätzlich wird Handlungsbedarf bei der Harmonisierung der Vorschriften für die klinische Prüfung in der EU gesehen, da die Durchführung klinischer Prüfungen in der Pädiatrie wegen geringer Inzidenzen vielfach auf eine Rekrutierung von Teilnehmern in ganz Europa angewiesen sei, um genügend Teilnehmer zu finden. Trotz der Rahmenvorgaben in GCP-ICH-Leitlinien sei das Arzneimittelrecht in Bezug auf Regelungen für klinische Prüfungen noch sehr unterschiedlich, was die Delegation von Sponsor-Pflichten, den Nachweis der Qualifikation von teilnehmendem Studienpersonal und z. B. die Anforderungen an das Monitoring betreffe. Zum Beleg dafür dient eine Publikation der Internationalen Gesellschaft für pädiatrische Onkologie (SIOP)¹⁴, in der dazu nähere Ausführungen gemacht werden.

Bewertung: Die klinische Prüfung ist in § 4 Absatz 23 Satz 1 AMG¹⁵ in Übereinstimmung mit dem EG-Recht (Richtlinie 2001/20/EG, Artikel 2 Buchstabe a) definiert. Ob die Prüfung kommerziell oder nicht-kommerziell ist, ist für die Charakterisierung als klinische Prüfung nicht von Bedeutung. Auch für nicht-kommerzielle klinische Prüfungen müssen damit nach § 40 Absatz 1 AMG zum Schutz der Teilnehmer und zur Sicherung der Qualität der Ergebnisse die Regeln der Guten Klinischen Praxis eingehalten werden. Für die Bundesregierung ist die Durchführbarkeit von nicht-kommerziellen klinischen Prüfungen im Interesse von pädiatrischen Forschungs- und Versorgungsstrukturen in der Onkologie und Hämatologie wichtig. Die vorgetragenen Probleme und Hindernisse für pädiatrische nichtkommerzielle klinische Prüfungen (IITs) betreffen die nichtkommerzielle Forschung insgesamt. Die Berücksichtigung von Besonderheiten für IITs im AMG war seit der 12. AMG-Novelle Gegenstand vieler Erörterungen. Soweit in klinischen Prüfungen Prüfpräparate eingesetzt werden, die national oder zentral durch die Europäische Kommission zugelassen sind, kann in vielen Fällen von einem geringeren Risiko für die Teilnehmer ausgegangen werden. Für solche Arzneimittelprüfungen sind daher mit der GCP-Verordnung und zuletzt mit der 15. AMG-Novelle Erleichterungen vorgesehen worden, soweit dies europarechtlich zulässig und auch fachlich vertretbar war. Eine Zusammenstellung der regulatorischen Besonderheiten für IITs wird in Kürze auf der Internetseite der Bundesoberbehörden bekannt gemacht.

Vorschläge, die sich auf formale Aspekte der Antragstellung richten, bedürfen zur Umsetzung keiner weiteren gesetzlichen Änderung. Zur Lösung der vorgetragenen Problempunkte könnte beitragen, wenn Antragsteller, Bundesoberbehörden und Ethik-Kommissionen sich wei-

¹² Lehmann B et al, Klinische Prüfung an Kindern im Spannungsfeld zwischen wissenschaftlichen Anforderungen, der Sicherstellung der korrekten Behandlung und ethischen Aspekten, Bundesgesundheitsbl (2009) 52: 410–416.

¹³ Welzing L et al, Consequences of Directive 2001/20/EC for investigator-initiated trials in the paediatric population – a field report. Eur. J Pediatr (2007) 166: 1169–1176.

¹⁴ Pritchard-Jones K, Clinical trials for children with cancer in Europe – Still a long way from harmonisation: A report from SIOP Europe, Eur J Cancer (2008), doi: 10.1016/j.ejca.2008.07.026.

¹⁵ § 4 Absatz 23 AMG: „Klinische Prüfung bei Menschen ist jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist, klinische oder pharmakologische Wirkungen von Arzneimitteln zu erforschen oder nachzuweisen oder Nebenwirkungen festzustellen oder die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung zu untersuchen, mit dem Ziel, sich von der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit der Arzneimittel zu überzeugen.“

ter auf einheitliche Verfahrensweisen zur Optimierung des Antrags- und Bewertungsverfahrens verständigen. Die zuständigen obersten Landesbehörden wurden gebeten, hinsichtlich der Verfahrensweisen, die Ethik-Kommissionen selbst bestimmen können, auf eine weitere Vereinheitlichung der Vorgaben hinzuwirken.

An dem in Umsetzung von EU-Recht im AMG verankerten Konzept, wonach der Sponsor einer klinischen Prüfung die Gesamtverantwortung zu tragen hat, wird festgehalten, auch im Hinblick auf nichtkommerzielle klinische Prüfungen.

Inwieweit den spezifischen Problemen im Bereich der nichtkommerziellen klinischen Prüfungen weiter gehend Rechnung getragen werden kann, wird von der Bundesregierung geprüft. Sie unterstützt auch entsprechende Initiativen auf Europäischer Ebene. Dazu gehört die Erarbeitung verschiedener Leitfäden für klinische Prüfungen durch eine von der EU-Kommission eingesetzte „Ad hoc group on clinical trials“. Ein Leitfaden mit Durchführungsbestimmungen auf Basis eines Risiko basierten Ansatzes, auch für nichtkommerzielle klinische Prüfungen, befindet sich derzeit in der Abstimmung. Hervorzuheben sind auch Aktivitäten der von den nationalen Genehmigungsbehörden eingerichteten „Clinical Trials Facilitation Group“. Von dieser wird zur Verringerung des Organisationsaufwands bei europaweiten klinischen Prüfungen eine freiwillige Harmonisierungsprozedur (Voluntary Harmonisation Procedure, VHP) angeboten. Die VHP besteht aus der Vorabreichung eines einheitlichen Dossiers und der koordinierenden Bewertung durch die betroffenen Genehmigungsbehörden für klinische Prüfungen¹⁶. Von Seiten der Bundesoberbehörden werden erste erfolgreich abgeschlossene VHP-Verfahren für nichtkommerzielle klinische Prüfungen berichtet.

4.5 Mitteilungen zum Monitoring und zur Pharmakovigilanz

4.5.1 Monitoring

Das Monitoring ist Bestandteil des GCP-Konzepts und umfasst systematische Überwachungs- und Kontrollmaßnahmen im Verlauf klinischer Prüfungen. Es soll den Teilnehmer vor Risiken schützen, die Nachprüfbarkeit der Ergebnisse und die Einhaltung von GCP und gesetzlicher Regelungen sichern. Nach den Neuregelungen der 12. AMG-Novelle kommt dem Sponsor eine zentrale Rolle bei der Durchführung der klinischen Prüfung zu. Er hat das Monitoring und ein Auditsystem adäquat in den Ablauf der klinischen Prüfung zu integrieren.

Zum Monitoring und dessen Häufigkeit treffen weder das Arzneimittelgesetz noch die GCP-Verordnung Festlegungen. Aus der harmonisierten ICH-Leitlinie für die EU, Japan und die USA¹⁷ können Art und Umfang des Monito-

ring abgeleitet werden. Es ist Aufgabe des Sponsors dies im Einzelnen festzulegen, basierend auf Überlegungen zur Zielsetzung, zum Zweck, Design, zur Komplexität, Verblindung, Umfang und zu den Zielparametern der klinischen Prüfung. Im Allgemeinen muss ein Monitoring vor Ort vor, während und nach der klinischen Prüfung stattfinden. In Ausnahmefällen kann der Sponsor jedoch entscheiden, dass ein zentrales Monitoring zusammen mit Maßnahmen wie Schulungen und Prüfertreffen und ausführlichen schriftlichen Anleitungen eine ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung in Übereinstimmung mit GCP gewährleisten kann.

Den Mitteilungen universitärer Einrichtungen ist zu entnehmen, dass die Einrichtung des Monitoring eine hohe Hürde für nichtkommerzielle klinische Prüfungen, auch in der Pädiatrie, darstellt. Mehrere Einsender setzen sich für die Entwicklung und Akzeptanz kosteneffizienter Monitoring Strategien ein.

Der Vorschlag einer Fachgesellschaft, bei klinischen Prüfungen in der Pädiatrie vom Sponsor unabhängige Datenüberwachungsgremien einzurichten, zielt darauf ab, den Sponsor bei kritischen Fragen zu beraten und Empfehlungen zu geben, wenn eine Prüfung abgebrochen werden oder geändert werden soll. Während eine Europäische Leitlinie die Einrichtung eines solchen Gremiums bei Kindern auch in nicht kritischen Situationen empfiehlt¹⁸, regt diese Fachgesellschaft und das BfArM eine Einrichtung bei besonders kritischen Prüfungen an.¹⁹

Bewertung: Die Bundesregierung sieht derzeit kein Erfordernis für rechtliche Regelungen zur Einrichtung eines Datenüberwachungsgremiums. Sie wird den Vorschlag aber weiterhin prüfen. Die Bundesregierung unterstützt im Übrigen das Projekt der Telematikplattform für Medizinische Forschungsnetze zur Entwicklung von Strategien für ein GCP-konformes Monitoring in nichtkommerziellen klinischen Prüfungen.

4.5.2 Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen, Pharmakovigilanz

Ein Hauptkritikpunkt von Seiten universitärer Forschungseinrichtungen sind die in Umsetzung der Richtlinie 2001/20/EG vorgesehenen Meldeverpflichtungen für Nebenwirkungen in klinischen Prüfungen. Die danach notwendige Benachrichtigung aller Prüfer bewirke wegen der Flut der Meldungen eine Desensibilisierung und führe bei zugelassenen Arzneimitteln nicht zu neuen Erkenntnissen. Außerdem wird eine Anpassung und partielle Spezialisierung bei der Arzneimittelüberwachung im Bereich Pädiatrie gefordert, die sich an den Besonderheiten dieser heterogenen Patientengruppe ausrichtet und eine jahrelange Nachbeobachtung zur Entdeckung möglicher

¹⁶ Clinical Trials Facilitation Group, Guidance document for a Voluntary Harmonisation Procedure (VHP) for the assessment of multinational Clinical Trial Applications Version Sponsor 1.1 Pilot Phase proposed by CTFG.

¹⁷ Leitlinie zur Guten Klinischen Praxis (CPMP/ICH/135/95.5).

¹⁸ Guideline on Data Monitoring Committees (Doc.Ref. EM EA/CH M P/EWP/5872/03 Corr).

¹⁹ Lehmann B et al, Klinische Prüfung an Kindern im Spannungsfeld zwischen wissenschaftlichen Anforderungen, der Sicherstellung der korrekten Behandlung und ethischen Aspekten, Bundesgesundheitsbl (2009) 52: 410–416.

Spätfolgen der Arzneimittelanwendung auf den wachsenden Organismus erlaubt.

Bewertung: Mit der 15. AMG-Novelle ist in § 63b AMG eine Vereinfachung von Meldepflichten für Nebenwirkungen im Zusammenhang mit zugelassenen Prüfpräparaten vorgesehen worden, indem diese aus den allgemeinen für zugelassene Arzneimittel geltenden Meldepflichten für Nebenwirkungen herausgenommen wurden. Damit entfallen die bisher vorgesehenen doppelten Meldepflichten der Sponsoren, die zugleich pharmazeutische Unternehmer sind, ohne dass dadurch ein Sicherheitsverlust eintritt. Die Vereinfachung reduziert den Aufwand und die Kosten der Informationspflichten nach § 13 Absatz 1 GCP-V insbesondere auch für nichtkommerzielle klinische Prüfungen, wenn diese mit zugelassenen Arzneimitteln durchgeführt werden. Die Bundesregierung sieht die Entwicklung spezifischer Pharmakovigilanz-Maßnahmen bei Kinderarzneimitteln als sinnvoll und notwendig an. Dazu bedarf es aus ihrer Sicht derzeit keiner weiter gehenden gesetzlichen Änderungen.

4.6 Abgrenzung klinischer Prüfungen zu nichtinterventionellen Prüfungen

In den Stellungnahmen werden eine Reihe von Fragen zur Abgrenzung klinischer Prüfungen und nichtinterventioneller Prüfungen aufgeworfen. Für den Bereich der pädiatrischen Onkologie werden ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe, nach der eine solche Prüfung einzig im Rahmen der „gemäß den in der Zulassung festgelegten Angaben“ möglich ist, auch für diese Studienform Erschwernisse vorgetragen.

Bewertung: Die mit der 12. AMG-Novelle in Umsetzung von Gemeinschaftsrecht eingeführte Begriffsbestimmung der „nichtinterventionellen Prüfung“ erfasst nichtinterventionelle Prüfungen mit zugelassenen Arzneimitteln, die auch als Anwendungsbeobachtungen beschrieben sind. Sie dient insoweit einer entsprechenden Einschränkung des Begriffs „klinische Prüfung“. Mit der Änderung in der 15. AMG-Novelle ist lediglich eine Klarstellung²⁰ erfolgt, dass eine nichtinterventionelle Prüfung auch die Beobachtung von Wirkungen solcher Arzneimittel einschließen kann, für deren Inverkehrbringen keine Zulassung, sondern eine Genehmigung vorgeschrieben wird.

Der bessere Weg, mehr Kenntnisse über pädiatrische Arzneimittelanwendungen zu gewinnen, besteht aus Sicht der Bundesregierung in der Überprüfung in klinischen Prüfungen statt in anderen Studienformen. Denn klinische Prüfungen gewährleisten, wenn GCP-konform durchge-

führt, verlässliche Aussagen über eine Therapie und tragen so zur Vermeidung unnötiger Doppeluntersuchungen bei. Forderungen nach Sonderregelungen für Arzneimittelprüfungen mit lediglich therapiebegleitenden Untersuchungen setzen aus Sicht der Bundesregierung eine Änderung des Gemeinschaftsrechts voraus.

4.7 Gebühren

Als weiteres Problem für nicht-kommerzielle klinische Prüfungen auch in der Pädiatrie werden Gebühren bei Ethik-Kommissionen und Bundesoberbehörden angesprochen. Einige universitäre Einrichtungen fordern eine Befreiung von den anfallenden Gebührenpflichten oder zumindest eine Harmonisierung bei der Kostenerhebung.

Bewertung: Höhe und Unterschiede bei den Gebührensätzen von Ethik-Kommissionen sind bereits beim AMG-Erfahrungsbericht 2007 sowohl von kleinen Forschungsunternehmen als auch universitären Forschungseinrichtungen kritisiert worden. Die Festsetzung einer Gebührenordnung für die Tätigkeit der Ethik-Kommissionen obliegt ausschließlich deren Trägern.

Die Kosten für die Amtshandlungen von Bundesoberbehörden im Rahmen von klinischen Prüfungen sind in Kostenverordnungen geregelt. Sofern ein universitärer Sponsor die Voraussetzungen nach § 8 des Verwaltungskostengesetzes erfüllt, wäre er nach dieser Regelung von der Zahlung der Gebühren befreit. Fungiert jedoch als Sponsor nicht die Universität selbst, sondern eine Einrichtung in privatwirtschaftlicher Organisationsform, zum Beispiel ein Universitätsklinikum in Form einer gGmbH, liegt ein Fall der persönlichen Gebührenbefreiung nach § 8 des Verwaltungskostengesetzes grundsätzlich nicht vor. Sofern eine Gebührenpflicht nach der AMG-Kostenverordnung gegeben ist, besteht nach deren § 3 Absatz 3 allerdings die Möglichkeit einer Gebührenermäßigung. Danach können auf Antrag unter bestimmten Voraussetzungen die Gebühren bis auf ein Viertel der vorgesehenen Gebühren ermäßigt werden, wenn der Antragsteller einen angemessenen wirtschaftlichen Nutzen nicht erwarten kann. Weiter gehende Ermäßigungen oder Befreiungen, wie sie etwa nach § 6 des Verwaltungskostengesetzes denkbar wären, kommen angesichts der Vorgaben gebührenrechtlicher Kostendeckung für die Bundesregierung nicht in Betracht.

§ 40 Absatz 1 Satz 3 Nummer 8 AMG sieht die Pflicht zum Abschluss einer Probandenversicherung vor. Fachgesellschaften und universitäre Forschungseinrichtungen tragen vor, dass für viele versorgungsnah nicht-kommerzielle klinische Prüfungen wie Therapieoptimierungsstudien angemessene Versicherungsbedingungen oder eine Befreiung von der Pflicht zum Abschluss einer Probandenversicherung wesentliche finanzielle Erleichterungen erbringen könnten.

Bewertung: Das verständliche Anliegen, Probandenversicherungen zu dem jeweiligen Risiko angemessenen Preisen abschließen zu können, ist mit der bei der 12. AMG-Novelle erfolgten Präzisierung (§ 40 Absatz 3 Satz 2 AMG) im Kern bereits aufgegriffen worden. Sie eröffnet

²⁰ „Nichtinterventionelle Prüfung ist eine Untersuchung, in deren Rahmen Erkenntnisse aus der Behandlung von Personen mit Arzneimitteln anhand epidemiologischer Methoden analysiert werden; dabei folgt die Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung nicht einem vorab festgelegten Prüfplan, sondern ausschließlich der ärztlichen Praxis; soweit es sich um ein zulassungspflichtiges oder nach § 21 a Absatz 1 genehmigungspflichtiges Arzneimittel handelt, erfolgt dies ferner gemäß den in der Zulassung oder Genehmigung festgelegten Angaben für seine Anwendung.“

eine Prämien-gestaltung auf Basis einer risikogestuften Bewertung der klinischen Prüfung. Die Regelung hat nach den Mitteilungen nicht zu wesentlichen Änderungen in der Praxis geführt. Die Bundesregierung wird das Anliegen daher weiter prüfen, insbesondere unter Würdigung des für 2009 angekündigten Abschlussberichts der „Arbeitsgruppe des Gesundheitsforschungsrates zu Problemen der Versicherung in klinischen Prüfungen“.

4.8 Röntgenverordnung, Strahlenschutzverordnung

Insbesondere Verbände der Pharmazeutischen Industrie tragen als weiteren Problem-bereich die Röntgen- bzw. Strahlenbehandlung bzw. -diagnostik bei Kindern in klinischen Prüfungen vor. Das komplexe, zeitlich nicht an klare Fristen gebundene, zusätzliche Genehmigungsverfahren bei allen Studien, die in den Regelungsbereich der Röntgen- oder Strahlenschutz-Verordnung fallen, behindert die Durchführbarkeit solcher Studien in Deutschland erheblich. Zum Beleg insbesondere der Wirksamkeit werde in Zulassungsverfahren von Zulassungsbehörden faktische Evidenz gefordert (z. B. Röntgenaufnahmen oder Szintigraphien zur Bewertung von Tumor-Stadien). Gerade die mit dem Kinderausschuss der EMEA abgestimmten und von der EMEA genehmigten Entwicklungskonzepte (PI P) enthalten zunehmend dahingehende Anforderungen. Deshalb müssten geeignete Rahmenbedingungen geschaffen werden, um damit auch die Teilnahme deutscher Studienzentren an klinischen Prüfungen mit Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlen zu ermöglichen. Dies bedeute, dass die Genehmigungsverfahren beim Bundesamt für Strahlenschutz an die im AMG vorgegebenen Fristen zu koppeln sind, aber auch eine Vereinfachung des formalen Verfahrens.

Bewertung: Das Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit erarbeitet zurzeit eine Änderung der Röntgenverordnung und der Strahlenschutzverordnung, mit der Verfahrenserleichterungen für das Genehmigungsverfahren geschaffen werden sollen. Herzstück der Novellierung ist für diesen Bereich ein stark vereinfachtes Verfahren für Vorhaben, in denen die Anwendung ionisierender Strahlung nicht Gegenstand des Forschungsvorhabens ist. Wenn beispielsweise im Rahmen einer nach dem Arzneimittelgesetz zulässigen klinischen Prüfung, die die Sicherheit oder Wirksamkeit eines therapeutischen Verfahrens zum Gegenstand hat, zusätzliche Röntgenuntersuchungen als so genannte Begleitdiagnostik erforderlich sind, soll eine plausible Darlegung des geplanten Vorhabens und die zustimmende Bewertung einer Ethik-Kommission als Voraussetzung für eine strahlenschutzrechtliche Genehmigung ausreichen. Die geplanten Änderungen sollen eine deutliche Reduzierung der Nachweispflichten und damit der Prüffristen beim zuständigen Bundesamt für Strahlenschutz bewirken. Der Aufnahme einer Fristenregelung nach dem Vorbild des § 42 AMG in Verbindung mit der GCP-Verordnung mit der Folge einer „Genehmigungsfiktion“ nach Ablauf der Bearbeitungsfrist stehen im Bereich des Röntgen- und Strahlenschutzrechtes die ebenfalls zu beachtenden europarechtlichen Vorgaben der Richtlinie 96/29/Euratom

entgegen. Diese fordert, dass eine strahlenschutzrechtliche Genehmigung einer schriftlichen Mitteilung durch die zuständige Behörde bedarf, die eine vorherige Einzelprüfung durch die zuständige Behörde voraussetzt. Die Schaffung einer Fristenregelung (wie von den pharmazeutischen Unternehmen vorgeschlagen) ist deshalb rechtlich nicht möglich.

4.9 Maßnahmen außerhalb regulativer Vorschriften

4.9.1 Öffentlichkeitskampagne

Mehrere Einsender (Bundesoberbehörde, Ethik-Kommissionen, universitäre Kinderkliniken) sehen es als nötig an, die Akzeptanz für die Durchführung ethisch vertretbarer und qualitativ hochwertiger klinischer Prüfungen an Minderjährigen gezielt durch eine geeignete Öffentlichkeitskampagne, z. B. der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, zu fördern.

Mit der Kampagne soll versucht werden, die grundsätzliche Akzeptanz bei Eltern für klinische Prüfungen zu steigern, um auch in Deutschland ausreichende Rekrutierungsraten zu erreichen. Daher sollte kommuniziert werden, dass unter ethischen Gesichtspunkten die Durchführung klinischer Prüfungen einer weitgehend „ungeprüften“ Arzneimittelanwendung im Off-Label-Gebrauch vorzuziehen sei und dass Kinder in einer klinischen Prüfung sicher und geschützt sind.

Bewertung: Die Bundesregierung hält Maßnahmen zur Förderung der Teilnahmebereitschaft von Minderjährigen in klinischen Prüfungen für wichtig. Für bei universitären Forschungseinrichtungen eingerichtete Forschungsnetzwerke (z. B. Kompetenznetze für die Medizin und Netzwerk der Koordinierungszentren für klinische Studien) fördert die Bundesregierung bereits aus dem von BMBF und BMG gemeinsam getragenen Gesundheitsforschungsprogramm Maßnahmen der Öffentlichkeitsarbeit. Sie prüft daneben Möglichkeiten zur gezielten Aufklärung über klinische Prüfungen an Minderjährigen mit dem Ziel einer Verbesserung der Teilnahmebereitschaft. Die Bundesregierung sieht gleichwohl im konkreten Einzelfall die behandelnden Ärzte in der Pflicht, betroffene Eltern umfassend und neutral über Möglichkeiten einer Teilnahme ihres Kindes an einer klinischen Prüfung zu unterrichten. Dies setzt voraus, dass Kinderärzte Zugang zu Informationen über neue Entwicklungen zu pädiatrischen Arzneimittelanwendungen und laufende klinische Prüfungen haben.

4.9.2 Koordinationsstelle für pädiatrische Arzneimittel bei den Bundesoberbehörden

Aufgrund der bisher gesammelten Erfahrungen bei der Umsetzung der gesetzlichen Neuregelungen für klinische Prüfungen sieht eine Fachgesellschaft Bedarf für eine gute Koordination der verschiedenen Initiativen zu Kinderarzneimitteln. Diese sollte sich auf alle relevanten Akteure, wie Fachgesellschaften der Kinder- und Jugendmedizin, die pharmazeutische Industrie, die zuständigen

ministeriellen und behördlichen Einrichtungen und die Patienten- und Elternvertretungen erstrecken und es sollte eine entsprechende Stelle bei den Bundesoberbehörden eingerichtet werden.

Bewertung: Die Bundesregierung misst Maßnahmen zur Verbesserung der Informationen über die Entwicklung und den Wissensstand bei Kinderarzneimitteln eine hohe Bedeutung bei. Aus ihrer Sicht reichen die dazu bestehenden Initiativen der Berufsorganisationen sowie Kommissionen und sonstigen Einrichtungen der Wissenschaft und Praxis aus. Eine weitere zusätzliche Organisation wird nicht für erforderlich gehalten.

4.9.3 Verbesserte Schulungsmaßnahmen für an klinische Prüfungen beteiligte Personen

Die Forderung nach verbesserten Schulungsmaßnahmen für an der klinischen Prüfung beteiligte Personen ist aus Sicht der Bundesregierung an die mit der Durchführung von klinischen Prüfungen befassten Stellen gerichtet.

4.10 Fördermaßnahmen

Nach den Mitteilungen der universitären Einrichtungen ist die Finanzierung nichtkommerzieller pädiatrischer klinischer Prüfungen (IITs) und der dazu erforderlichen Infrastruktur sehr schwierig und eine besonders hohe Hürde für IITs. Die Kosten für IITs seien durch die aufwendigen Neuregelungen der 12. AMG-Novelle weiter angestiegen. Die Fördermittel der Forschungsförderer seien gleichwohl begrenzt. Der Wettbewerb um Fördermittel habe sich mit dem Inkrafttreten der Europäischen Kinderarzneimittel-Verordnung verschärft. Zudem folgten auch durch die Einrichtung neuer Vergütungsstrukturen (System der Diagnosis Related Groups) weitere Einschränkungen. Um IITs in der Pädiatrie auch weiter zu ermöglichen, werden dringlich spezifische Fördermaßnahmen für notwendig gehalten. Im Einzelnen wird vorgeschlagen:

Es sind Sonderprogramme zur verstärkten öffentlichen finanziellen Förderung pädiatrischer nichtkommerzieller klinischer Prüfungen vorzusehen, die sich an den Besonderheiten pädiatrischer klinischer Prüfungen und der Notwendigkeit klinischer Studien bei bereits zugelassenen Arzneimitteln zur Reduktion des Off-Label-Gebrauchs ausrichten. Dies betrifft z. B. kleine Fallzahlen, die Notwendigkeit multizentrischer und multinationaler Kooperationen, Besonderheiten der pädiatrischen Pharmakologie sowie den Bedarf an kindgerechten, innovativen Darreichungsformen. Dazu wird auf Initiativen anderer Mitgliedstaaten der Europäischen Union, wie Großbritannien und Italien (siehe u. a.), zur Sicherstellung der Finanzierung von IITs verwiesen. Einzelne Einsender sehen vordringlichen Förderbedarf für die Neonatologie und für Spezialgebiete der Kinderheilkunde (siehe Abschnitt 4.2.3) sowie bei Therapieoptimierungsstudien. Des Weiteren wird auch die Förderung kompetenter Infrastrukturen über die Etablierung neuer und Verbesserung vorhandener Infrastrukturen vorgeschlagen, um eine

kontinuierliche Unterstützung pädiatrischer Studienzentren mit klinischer und methodologischer Expertise sicherzustellen.

Die Fördermaßnahme „Klinische Studien“ des Bundesministeriums für Bildung und Forschung und der Deutschen Forschungsgemeinschaft wird von den Forschungseinrichtungen begrüßt. Es wird aber auch die Notwendigkeit für gänzlich neue Konzepte gesehen, da angesichts der enorm gestiegenen Kosten kaum mit einer Ausweitung der Förderung gerechnet werden könne und die Finanzierung von IITs damit weiterhin auf öffentliche Sponsoren oder Stiftungen angewiesen bleibe.

Dazu zählt (wie in Italien vorgesehen) die Finanzierung von IITs über einen Fonds, in den ausschließlich Mittel der pharmazeutischen Industrie einfließen. Daneben wird auch die Beteiligung der Krankenkassen über die Einrichtung eines Forschungsfonds für klinische Prüfungen mit überwiegend klinischer sozioökonomischer Zielsetzung vorgeschlagen. Ein weiterer Vorschlag sieht die Förderung eines Einzelvorhabens (pro Jahr) durch das Bundesministerium für Gesundheit vor.

Bewertung: Nach den Erkenntnissen der Bundesregierung hat die Einführung der neuen Vergütungsstrukturen in Krankenhäusern in Form der DRGs keine unmittelbaren Auswirkungen auf die medizinische und insbesondere klinische Forschung gehabt. Forschung und Lehre werden vielmehr unabhängig von der Vergütung der Patientinnen- und Patientenversorgung durch die Länder, den Bund oder über Drittmittel finanziert. Dies gilt auch für die Durchführung klinischer Prüfungen. Die normale Behandlung des Patienten oder der Patientin im Rahmen einer stationären Behandlung wird grundsätzlich über die DRG-Fallpauschalen finanziert (Versorgungsanteil). Ausgenommen ist der studienbedingte Mehraufwand, dieser ist im Rahmen der klinischen Studie zu finanzieren (§ 8 Absatz 1 des Krankenhausentgeltgesetzes). Die Voraussetzungen für Leistungen der Krankenkassen bei zulassungsüberschreitender Anwendung von Arzneimitteln in klinischen Prüfungen sind in § 35c SGB V geregelt. Im Jahr 2009 ist ein Antrag für eine klinische Prüfung aus dem pädiatrischen Bereich genehmigt worden.

Die Förderung der klinischen Forschung hat die Bundesregierung im Rahmen des gemeinsam vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und Bundesministerium für Gesundheit (BMG) getragenen Gesundheitsforschungsprogramms in den letzten Jahren über Maßnahmen zur Erforschung von Krankheitsursachen und der Gesundheitsvorsorge sowie für strukturelle Änderungen in der Forschungslandschaft bis hin zur besseren Zusammenarbeit von Wirtschaft und Wissenschaft ausgebaut. Um industrieunabhängige Arzneimittelprüfungen auch finanziell zu ermöglichen, werden im Rahmen des Gesundheitsforschungsprogramms eine Vielzahl von Vorhaben gefördert. Dazu zählen insbesondere der Aufbau von Infrastrukturen durch die Koordinierungszentren für klinische Studien, die direkte Förderung einzelner klinischer Studien gemeinsam mit der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), die Fördermaßnahme Innovative Therapieverfahren auf molekularer und zellu-

lärer Basis, die Einrichtung von Forschungsverbänden für seltene Erkrankungen und die schwerpunktmäßige Förderung der Erforschung von Volkskrankheiten in den Kompetenznetzen für die Medizin.

Weitere Angaben zum BMBF-/DFG-Förderprogramm Klinische Studien sind in Anlage 3 dargestellt. Zutreffend ist, dass im Rahmen des Förderprogramms „Klinische Studien“ vorrangig Studien gefördert werden, die auf eine Verbesserung des Wissens über Wirkprinzipien oder Wirksamkeit abgestellt sind. Klinische Prüfungen mit Zielsetzung einer Therapieoptimierung sind damit gleichwohl nicht grundsätzlich von einer Förderung ausgeschlossen. BMBF und BMG werden gemeinsam prüfen, inwieweit Besonderheiten in der Pädiatrie generell bei der Schwerpunktsetzung im Gesundheitsforschungsprogramm – in Abstimmung mit europäischen Förderprogrammen – stärker berücksichtigt werden können. Angesichts der begrenzten Zahl der geförderten Vorhaben wird die Bundesregierung weiterhin Maßnahmen der Öffentlichkeitsarbeit, die Kenntnisse über Förderprogramme vermitteln, unterstützen.

Für das im Jahr 2002 eingerichtete „Pädiatrische Netzwerk zur Arzneimittelentwicklung und -prüfung bei Kindern und Jugendlichen an KKS“ (PAED-Net) hat das BMBF an sechs Universitätsstandorten (Freiburg, Heidelberg, Köln, Leipzig, Mainz und Münster) den Aufbau pädiatrischer Module und deren Koordinierungszentrale in Mainz bis 2008 mit 5,4 Mio. Euro gefördert. Aus Sicht der Bundesregierung ist von steigenden Zahlen von klinischen Prüfungen an Minderjährigen durch die Europäische Kinderarzneimittel-Verordnung in den nächsten Jahren auszugehen. Das BMG ist bereits mit einer pädiatrischen Fachgesellschaft in den Dialog über Konzepte einer entsprechenden Infrastruktur eingetreten.

Die Finanzierung von wissenschaftsinitiierten nichtkommerziellen klinischen Prüfungen über einen Fonds, in den ausschließlich Mittel der pharmazeutischen Industrie einfließen, wie es in Italien vorgesehen ist, wirft verfassungsrechtliche Fragen auf. In Rede steht hier die Zulässigkeit einer sogenannten nichtsteuerlichen Sonderabgabe, zu der Arzneimittelhersteller herangezogen werden sollen, um diese „unabhängigen klinischen Studien“ zu finanzieren. Die Grundfrage zur Zulässigkeit einer Sonderabgabe lautet, warum die zu finanzierende öffentliche Aufgabe nicht – wie es der Regel entspricht – aus dem allgemeinen Steueraufkommen finanziert wird, sondern die Kosten nur einer bestimmten Gruppe auferlegt werden. Die Erhebung einer Sonderabgabe ist nur in engen, vom Bundesverfassungsgericht entwickelten Grenzen zulässig, weil sie in Konkurrenz zur Steuer steht und damit typischerweise ein Konflikt mit den Regelungen über die (steuerliche) Finanzierung des öffentlichen Finanzbedarfs (Artikel 105 ff. GG) droht. Nach der Rechtsprechung des Bundesverfassungsgerichts dürfen Sonderabgaben als zusätzliche Belastung einzelner daher nur erhoben werden, „wenn sie sich auf einen Zurechnungsgrund stützen lassen, der vor den Grundsätzen der bundesstaatlichen Finanzverfassung und vor dem Gebot der

Gleichheit aller Bürger vor den öffentlichen Lasten Bestand hat“ (BVerfGE 55, 274, 303f.; 90, 60, 105).

Im Einzelnen sind hier insbesondere die folgenden Voraussetzungen zu nennen, die das Bundesverfassungsgericht in ständiger Rechtsprechung für die Zulässigkeit von Sonderabgaben verlangt: Abgabepflichtig kann nur eine in der Rechts- oder Sozialordnung bereits bestehende, von der Allgemeinheit abgrenzbare homogene Gruppe sein. Zwischen dem mit der Abgabenerhebung verfolgten Zweck und dieser Gruppe muss eine spezifische Sachnähe bestehen, aus welcher sich eine besondere Verantwortung der Gruppe für die Erfüllung der mit der Abgabe zu finanzierenden Aufgabe ergibt (sog. Finanzierungsverantwortung). Zudem muss eine sachgerechte Verknüpfung zwischen der mit der Abgabenerhebung erfolgenden Belastung und der durch die Mittelverwendung bewirkten Begünstigung bestehen, die durch die Verwendung zugunsten der belasteten Gruppe hergestellt wird (sog. gruppennützige Verwendung). Im Übrigen sind Sonderabgaben nach der Rechtsprechung des BVerfG grundsätzlich temporär, müssen also regelmäßig vom Gesetzgeber selbst darauf überprüft werden, ob ihre Erhebungsvoraussetzungen noch vorliegen (BVerfGE 82, 159, 181; 55, 274, 308).

Unter Berücksichtigung dieser besonderen Zulässigkeitsvoraussetzungen dürfte eine solche Sonderabgabe nicht in Betracht kommen. Fraglich scheint bereits die Finanzierungsverantwortung einer abgrenzbaren homogenen Gruppe zu sein. Dies würde voraussetzen, dass die hier potentiell heranzuziehenden Arzneimittelhersteller durch eine vorgegebene gemeinsame Interessenlage oder durch besondere gemeinsame Gegebenheiten von der Allgemeinheit und anderen Gruppen abgrenzbar wäre und diese zudem dem mit der Abgabenerhebung verfolgten Zweck evident näher stünde als jede andere Gruppe oder die Allgemeinheit der Steuerzahler. Zu bedenken ist aber, dass es viele forschende Unternehmen gibt, die anschließend keine Zulassung betreiben oder die nur ihre Ergebnisse an potentielle Antragsteller verkaufen. Darüber hinaus betreiben nicht alle pharmazeutischen Unternehmen eigene klinische Prüfungen, sondern beschränken sich zum Beispiel auf den Vertrieb von Generika.

Die spezifische Gruppennützigkeit der Verwendung der Mittel wäre ebenfalls problematisch und wohl zu verneinen. Die Gruppennützigkeit fordert, dass das Aufkommen aus der Abgabe im Interesse der Gruppe der Abgabepflichtigen verwendet wird. Fremdnützige Sonderabgaben sind dagegen grundsätzlich unzulässig. Die Mittel des Forschungsfonds dienen jedoch primär dem Interesse der Allgemeinheit an der Entwicklung von Arzneimitteln, die speziell für die pädiatrische Behandlung oder sonst im Interesse einer sicheren Arzneitherapie weitergehend geprüft worden sind. „Sichere Arzneimittel (für Kinder)“ sind ein Anliegen der Allgemeinheit. Im Übrigen ist der besonderen Verantwortung der pharmazeutischen Industrie – außerhalb des Bereichs von Abgaben – durch die dargestellten Maßnahmen der Europäischen Kinderarzneimittel-Verordnung Rechnung getragen.

4.11 Sonstiges

Seitens der pharmazeutischen Industrie wird mitgeteilt, dass hinausgehend über die Beteiligung der Verbände im Rahmen von Anhörungen eine breitere Information über die Arbeit der Kommission für Arzneimittel für Kinder und Jugendliche gewünscht wird und dazu z. B. Sitzungsprotokolle zumindest in den Teilen von allgemeinem Interesse veröffentlicht werden sollten.

Bewertung: Die mit der 12. AMG-Novelle gemäß § 25 Absatz 7a AMG eingerichtete Kommission für Arzneimittel für Kinder und Jugendliche tagt seit Dezember 2006. In dem im Rahmen des Vierzehnten Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 29. August 2005 eingefügten § 77a AMG sind Maßnahmen zur Transparenz vorgesehen, nach denen die Bundesoberbehörden die Geschäftsordnungen, Tagesordnungen und Ergebnisprotokolle ihrer Ausschüsse öffentlich zugänglich machen. Inzwischen wird der Regelung entsprechend verfahren.

5 Zusammenfassung und Schlussbemerkung

Der vorliegende Bericht fasst Erfahrungen aus der Praxis zu Auswirkungen der 12. AMG-Novelle auf die Erprobung von Arzneimitteln an Minderjährigen in klinischen Prüfungen zusammen. Der Bericht berücksichtigt Erfahrungen seit dem Inkrafttreten der Neuregelungen (6. August 2004) bis zum 31. Dezember 2008.

Für die Bundesregierung ist nicht strittig, dass die Anforderungen an die klinische Prüfung durch die Neuregelungen der 12. AMG-Novelle gestiegen sind. Die Bundesregierung ist sich des Problems bewusst, dass die Durchführung nichtkommerzieller klinischer Prüfungen im Bereich der Pädiatrie wegen der Besonderheiten der Hochschulforschung und zusätzlich der Pädiatrie mit hohen Herausforderungen für entsprechende Forschungseinrichtungen einhergeht. Sie sieht GCP-konforme klinische Prüfungen gleichwohl als unverzichtbar an, um verlässliche Daten über die pädiatrische Arzneimittelanwendung gewinnen und den vergleichsweise zu Erwachsenen hohen Off-Label-Gebrauch von Arzneimitteln bei Kindern senken zu können. Für sie folgt aus den Stellungnahmen, dass in Teilbereichen der Pädiatrie Verbesserungen auf Basis von klinischen Prüfungen erreicht werden konnten. Die Berichte über nur sehr wenige Abbrüche von laufenden klinischen Prüfungen an Minderjährigen unterstreichen den hohen Schutz von minderjährigen Teilnehmern in klinischen Prüfungen durch die mit der 12. AMG-Novelle eingeführten Neuregelungen.

Für die Bundesregierung sind keine direkten Auswirkungen der Neuregelungen auf die Antragszahlen – auch im nichtkommerziellen Bereich – feststellbar. Die von den Beteiligten an klinischen Prüfungen angezeigten Problempunkte und Handlungsempfehlungen sind im Berichtspunkt 4 zusammengefasst.

Die Bundesregierung sieht nach Auswertung der Mitteilungen zu arzneimittelrechtlichen Regelungen der klinischen Prüfung zurzeit keinen Anlass für weiter gehende Änderungen im Arzneimittelgesetz. Die Bundesregierung hat für klinische Prüfungen mit zugelassenen Arzneimitteln, weil hier in vielen Fällen von einem geringeren Risiko für die Teilnehmer ausgegangen werden kann, seit der 12. AMG-Novelle und zuletzt mit der 15. AMG-Novelle eine Reihe von Vereinfachungen im AMG und in der GCP-Verordnung vorgesehen. Diese kommen auch den nichtkommerziellen klinischen Prüfungen zugute. In Bezug auf ein Zusammenwirken von Regelungen des Arzneimittelgesetzes für klinische Prüfungen und der Europäischen Kinderarzneimittel-Verordnung sind abschließende Beurteilungen, ob daraus Änderungen im Arzneimittelgesetz oder der GCP-Verordnung folgen, aus Sicht der Bundesregierung noch nicht möglich.

Die Bundesregierung hält die Dialogveranstaltungen von an klinischen Prüfungen beteiligten Stellen für nützlich, um durch Präzisierung, aber auch stärkere Vereinheitlichung der formalen Anforderungen, das Antragsverfahren insbesondere für nichtkommerzielle Sponsoren zu vereinfachen. Die Bundesregierung begrüßt, dass inzwischen sowohl die für das Genehmigungsverfahren zuständigen Bundesoberbehörden als auch der Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland auf ihren Internetseiten wichtige Informationen für Antragsteller bereitstellen. Mit Förderinitiativen der Bundesregierung zur Gründung von Koordinierungszentren für Klinische Studien, Studienzentren und speziell des PAED-Nets sind im Übrigen Rahmenbedingungen geschaffen worden, die eine professionelle Durchführung klinischer Prüfungen auf dem hohen Niveau der Guten klinischen Praxis ermöglichen.

Zur GCP-Verordnung ist vorgesehen, die in den Mitteilungen angesprochenen Fragen über Durchführungsregelungen unter Einbeziehung der dazu in nationalen und europäischen Gremien fortgeführten Sachstandsdiskussion zu prüfen. Des Weiteren ist beabsichtigt, Probleme im Bereich der Röntgen- bzw. Strahlendiagnostik bei Kindern in klinischen Prüfungen durch Änderung der Röntgenverordnung und der Strahlenschutzverordnung, mit der Verfahrenserleichterungen für das Genehmigungsverfahren beim Bundesamt für Strahlenschutz geschaffen werden sollen, aufzugreifen. Für die im Zusammenhang mit Gebühren vorgetragene Probleme sieht die Bundesregierung keinen Handlungsbedarf.

Die Bundesregierung hält die Fördermaßnahmen für nichtkommerzielle klinische Prüfungen im Rahmen des gemeinsam vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und dem Bundesministerium für Gesundheit getragenen Gesundheitsforschungsprogramm für ausreichend.

Anlagen

Anlage 1

Bundesrat

zu Bundestagsdrucksache 15/2849

Der Deutsche Bundestag hat in seiner 103. Sitzung am 2. April 2004 zu dem von ihm verabschiedeten Zwölften Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes – Bundestagsdrucksachen 15/2109, 15/2360, 15/2849 – die beiliegende Entscheidung unter Nummer II der Beschlussempfehlung auf Bundestagsdrucksache 15/2849 angenommen.

Der Deutsche Bundestag

- betont, dass mit dem 12. Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes die Rahmenbedingungen für die klinische Prüfung von Arzneimitteln im Interesse des Schutzes der beteiligten Personen und der Unterstützung der Entwicklung neuer und verbesserter Arzneimittel fortentwickelt und im Verbund der Europäischen Union vereinheitlicht worden sind;
- nimmt Bezug auf die Regelungen des Gesetzes, die deshalb eine behördliche Genehmigung und eine zustimmende Bewertung seitens der Ethik-Kommission in diesem Bereich der klinischen Forschung zwingend voraussetzen;
- weist außerdem auf die Bedeutung hin, die diese Ethik-Kommissionen für die ordnungsgemäße Planung und Durchführung klinischer Prüfungen und damit auch für den Forschungsstandort Deutschland und Europa im Bereich der klinischen Forschung und Arzneimittelentwicklung haben;
- bittet die Bundesregierung in enger Abstimmung mit den für die Aufsicht über diese Kommissionen zuständigen Landesbehörden, die Wahrnehmung der Aufgaben durch die Ethik-Kommissionen zu beobachten und zu evaluieren und sodann dem Deutschen Bundestag drei Jahre nach Inkrafttreten des 12. Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes einen Erfahrungsbericht vorzulegen, der insbesondere Aussagen zu folgendem enthält:
 - Zur Infrastruktur: Anzahl und Verteilung der Ethik-Kommissionen, personelle und fachliche Zusammensetzung, Ausstattung der Geschäftsstellen, Auslastung, Anzahl und durchschnittliche Dauer der Sitzungen im Verhältnis zur Anzahl der bearbeiteten Anträge, Ergebnisse der Beratungen.
 - Wurden die Bewertungen in Übereinstimmung mit dem medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisstand getroffen? Waren unterschiedliche Bewertungen festzustellen in der Frage der ärztlichen Vertretbarkeit einer klinischen Prüfung, insbesondere hinsichtlich der Nutzen-Risiko-Abwägung und der Beurteilung des minimalen Risikos und der minimalen Belastung, und welche Gründe gab es dafür? Wie und in welchem Umfang wurden die Ethik-Kommissionen bei der Überwachung von Studien einschließlich dem Abbruch von Studien beteiligt?
 - Wurden Placebostudien genehmigt? Waren darunter Studien an Minderjährigen, wenn ja wie viele? Bei welchen Krankheiten wurden Placebostudien genehmigt? In wie vielen Fällen existierten Standardtherapien?
 - Wurden Mängel in der personellen Zusammensetzung der Ethik-Kommissionen oder in der Durchführung der Verfahren festgestellt, z. B. in zeitlicher Hinsicht oder fehlender Einbeziehung von Sachverständigen? Welche Erfahrungen wurden bei dem Mitberatungsverfahren bei multizentrischen Studien gemacht?
 - Welche Erfahrungen wurden mit den Regelungen zum Datenschutz gemacht?
 - Wurden Rechtsmittel oder Rechtsbehelfe von betroffenen Antragstellern oder Prüfungsteilnehmerinnen oder Prüfungsteilnehmern eingelegt und welche Ergebnisse hatten sie?

Der Deutsche Bundestag bittet die Bundesregierung,

nach einem Zeitraum von fünf Jahren zu überprüfen und zu berichten, wie sich die Änderungen des Arzneimittelgesetzes zur Erprobung von Arzneimitteln an Minderjährigen auswirken. Die Überprüfung soll Auskunft, über die Anzahl der durchgeführten klinischen Prüfungen und die hierdurch betroffenen medizinischen Anwendungsbereiche geben.

Der Deutsche Bundestag erwartet, dass

- bei jeder klinischen Prüfung alle Teilnehmer auch weiterhin die beste erprobte diagnostische und therapeutische Behandlung erhalten, wobei die Verwendung von Placebos in den Fällen nicht ausgeschlossen ist, für die es kein erprobtes diagnostisches oder therapeutisches Verfahren gibt oder sofern dies nach der guten klinischen Praxis erforderlich ist und das Ergebnis der Nutzen-Risiko-Abwägung nicht negativ beeinflusst,
- der Leistungsanspruch der Versicherten nach den Vorschriften des Dritten Kapitels des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) auf eine medizinisch indizierte Behandlung mit im jeweiligen Indikationsgebiet zugelassenen Arzneimitteln oder mit vom Gemeinsamen Bundesausschuss nach § 135 SGB V anerkannten Untersuchungs- und Behandlungsmethoden auch in den Fällen erfüllt wird, in denen die Versorgung im Rahmen einer Erprobung durchgeführt wird. Insofern wird die Notwendigkeit einer Anpassung von Ziffer 12 der Arzneimittelrichtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 92 Abs. 1 Nr. 6 SGB V gesehen.

Anlage 2**Fragebogen für den Bericht zu klinischen Prüfungen von Arzneimitteln an Minderjährigen**

(Bundestagsdrucksache 15/2849); Berichtszeitraum: August 2004 bis Dezember 2008)

Einsender: Name

1. Allgemeine Angaben und Bewertung (soweit vorhanden)

1.1. Haben sich die Neuregelungen zur Durchführung klinischer Prüfungen an Minderjährigen aus Ihrer Sicht bewährt?

In welchen Bereichen sehen Sie vordringlichen Handlungsbedarf?

Sehen Sie Handlungsbedarf für gesetzliche Änderungen?

1.2. Trugen klinische Prüfungen an Minderjährigen zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit bei Kinderarzneimitteln bei (Beispiele)?

1.3. Angaben zu mit Placebokontrollen durchgeführten klinischen Prüfungen an Minderjährigen.

1.4. Gab es besondere Ereignisse, z. B. Abbruch einer klinischen Prüfung wegen erst nach dem Beginn bekannt gewordener besonderer Risiken für die minderjährigen Teilnehmer?

1.5. Angaben zu betroffenen medizinischen Anwendungsbereichen (Dermatologie, Kardiologie etc.).

1.6. Angaben zur Zielrichtung (Therapie, Diagnostik, Prävention).

2. Statistische Angaben (soweit vorhanden)*

Bitte tragen Sie in u. a. Tabelle Angaben zur Anzahl der Anträge auf klinische Prüfungen an Minderjährigen unter Nennung der genehmigten bzw. zustimmend bewerteten und abgelehnten Anträge im Berichtszeitraum ein. Ferner sind in die Tabelle Angaben zur Zahl der insgesamt (im angegebenen Zeitraum) genehmigten bzw. zustimmend bewerteten Prüfungen aufzunehmen. Von Interesse ist auch eine Unterscheidung zwischen klinischen Prüfungen, die unter Beteiligung von Minderjährigen oder die nur an Minderjährigen durchgeführt wurden. Soweit Sie mit vertretbarem Aufwand diese Unterscheidung vornehmen können, werden Sie gebeten, auch dazu Angaben zu machen.

Tabelle: Anträge auf klinische Prüfungen an Minderjährigen im Berichtszeitraum

	beantragt	abgelehnt	genehmigt/zustimmend bewertet	genehmigte/zustimmend bewertete klinische Prüfungen insg.
2004 (2. Hj.)				
2005				
2006				
2007				
2008				

* betrifft nur Bundesoberbehörden und Ethik-Kommissionen.

Anlage 3**Mitteilungen der Deutschen Forschungsgemeinschaft zum BMBF/DFG-Programm****Klinische Studien (Stand 24. März 2009)**

Nachfolgende Angaben betreffen die von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) gemeinsam mit dem Bundesministerium für Bildung und Forschung 2003 gestartete Förderinitiative für patientennahe medizinische Forschung in Deutschland, für die 2005, 2006, 2007 und zuletzt 2008 weitere Ausschreibungen folgten. Die Förderung erstreckt sich auf nichtkommerzielle Studien; sie ist nicht auf bestimmte Krankheitsgebiete und Interventionen beschränkt. Das Antragsverfahren ist zweistufig, wobei zunächst kurze Studienkonzepte eingereicht werden müssen. Aus diesen trifft eine international besetzte Prüfungsgruppe eine Vorauswahl. Die so gewählten Initiativen haben dann die Möglichkeit, einen ausführlicheren Finanzierungsantrag einzureichen, der sich einer erneuten Begutachtung unterziehen muss. Die erste Stufe der 5. Ausschreibung aus dem Jahr 2008 ist abgeschlossen, derzeit läuft hier die zweite Vollertragstellung.

Der Tabelle 1 ist zu entnehmen, dass zu pädiatrischen Arzneimittelstudien insgesamt relativ wenige Anträge auf Förderung eingereicht worden sind.

Tabelle 1

Eingegangene Studienkonzepte im BMBF/DFG-Programm Klinische Studien nach Angaben der DFG

Ausschreibungs- jahr	Konzepte insgesamt	Konzepte Pädiatrie*	Pädiatrische Arzneimittelstudien**
2003	334	30 (9 %)	16 (4,8 %)
2005	190	14 (7,4 %)	7 (3,7 %)
2006	166	11 (6,6 %)	9 (5,4 %)
2007	178	12 (6,7 %)	9 (5,1 %)
2008	179	13 (7,3 %)	7 (3,9 %)

Die Zuordnung zur Pädiatrie* erfolgt auf der Basis der Selbstzuordnung der Antragsteller zu diesem Fachgebiet. Die Zuordnung zu Pädiatrische Arzneimittelstudien** erfolgte durch die DFG auf der Basis der Projektbeschreibung.

Aus Tabelle 2, die einen Überblick über die bereits abgeschlossenen ersten vier Ausschreibungen gibt, geht hervor, dass sich die Zahl der insgesamt eingereichten Studien nach der ersten Ausschreibung ab 2005 auf einem deutlich niedrigeren Niveau stabilisiert hat und derzeit bei knapp 180 liegt. Erkennbar wird ein deutlicher Anstieg der beantragten Mittel bei den eingereichten Vollerträgen von ursprünglich durchschnittlich 876 000 Euro nach der zweiten Ausschreibung auf 1,5 Mio. Euro nach der dritten bzw. vierten Ausschreibung.

Tabelle 2

**Übersicht über die (insgesamt) abgeschlossenen Ausschreibungen im BMBF/DFG-Programm
Klinische Studien von 2003 bis 2007**

	1. Aufruf (2003)	2. Aufruf (2005)	3. Aufruf (2006)	4. Aufruf (2007)
verfügbares Gesamtbudget	10 Mio €	20 Mio €	20 Mio €	30 Mio €
Dateneingänge	416	230	204	197
begutachtete Studienkonzepte	335	193	173	175
aufgeforderte Vollerträge	42	32	41	63 (+ 4*)
mittleres beantragtes Volumen	850.000 €	876.000 €	1,55 Mio €	1,52 Mio €
bewilligte Anträge	17 (41 %)	18 (58 %)	21 (51 %)	23 (35 %)
abgelehnte Anträge	24 (59 %)	13 (42 %)	20 (49 %)	42 (65 %)

* Zur Überarbeitung aufgeforderte Vollerträge aus der vorherigen Ausschreibung.

Tabelle 3 zeigt, dass die Pädiatrie insgesamt bezüglich der Zahl der eingereichten Studienkonzepte im Vergleich zu anderen Fachgebieten im oberen Mittelfeld zu finden ist (67), was den Erfolg bei der Förderung angeht allerdings leicht unterdurchschnittlich abschneidet (12).

Tabelle 3

Übersicht über die Verteilung der Fachgebiete in den abgeschlossenen Ausschreibungen 1 bis 4 im BMBF/DFG-Programm Klinische Studien (Summen über die Ausschreibungsjahre von 2003 bis 2008)

Fachgebiete bei den Ausschreibungen 1 bis 4	Studienkonzepte	Vollanträge	gefördert
Urologie	11	0	0
Infektiologie	13	4	2
Allgemeinmedizin	15	3	0
Pneumologie	16	6	4
Zahnmedizin/Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie	16	3	1
Nephrologie	19	3	0
Rheumatologie	19	4	4
Dermatologie	21	5	2
Ophthalmologie	21	4	3
Orthopädie/Unfallchirurgie	21	3	3
Radiologie/Nuklearmedizin	25	5	1
Endokrinologie	26	2	2
Andere	27	3	1
Gynäkologie	28	6	1
Anästhesiologie	32	4	1
Gastroenterologie	35	6	3
Hämatologie/Onkologie	63	19	8
Pädiatrie	67	12	6
Kardiologie/Angiologie	71	14	7
Chirurgie	72	16	6
Neurologie	86	22	7
Psychiatrie/Psychosomatik/Psychologie	179	37	15
Total	883	181	77

