

Stellungnahme des vfa

zum

**Referentenentwurf
(Stand: 25.11.2015)**

des Bundesministeriums für Gesundheit

zum

***Vierten Gesetz zur Änderung
arzneimittelrechtlicher und anderer
Vorschriften***

**Stellungnahme des vfa zum Referentenentwurf (Stand:
25.11.2015) zum „Vierten Gesetz zur Änderung
arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften“**

Seite 2/25

Generell ist der Ansatz des Referentenentwurfs zielführend, da in weiten Teilen auf die Regelungen der Verordnung (EU) 536/2014 (EU-CTR) verwiesen wird, dabei zeitgleich ein klarer Verfahrensablauf für das nationale Votum festgelegt wird und auch eine klare Aufgabenteilung zwischen den beteiligten Bundesoberbehörden bzw. der national zuständigen Ethik-Kommission vorgesehen ist.

Bedauerlich ist, dass der Referentenentwurf noch keinen klaren Lösungsansatz für die Probleme mit klinischen Prüfungen vorsieht, die wegen der Begleitdiagnostik mit ionisierender Strahlung unter die Regelungen der Röntgen/Strahlenschutzverordnung (RöV/StrlSchV) fallen. Der Referentenentwurf enthält dazu bisher nur einen „Platzhalter“. Dieses Problem muss im 4. AMG-Änderungsgesetz aber unbedingt angegangen werden, da für immer mehr klinische Prüfungen eine solche Diagnostik unerlässlich ist.

Es ist dringend erforderlich, dass die strahlenschutzrechtliche Genehmigung einer klinischen Prüfung mit Begleitdiagnostik auch in Deutschland im Verfahren des nationalen Votums mit erteilt wird. Dazu muss das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) in die Erstellung des nationalen Votums eingebunden und somit gesetzlich auf die Einhaltung der Fristen der EU-CTR verpflichtet werden.

Darüber hinaus besteht an verschiedenen Stellen noch Bedarf für Klarstellungen oder Nachbesserungen am Referentenentwurf.

I. Allgemeine Anmerkungen

Insgesamt sind insbesondere folgende Aspekte des Referentenentwurfs positiv zu bewerten:

- Aufstellung eines klaren Verfahrens zum „nationalen Votum“ unter Einbindung der national zuständigen Ethik-Kommission und Bundesoberbehörden, wobei aber die Details in der späteren Verfahrensordnung abzuwarten sind.
- Aufstellung von Mindestanforderungen an Ethik-Kommissionen, was für die vorgesehene Registrierung der Ethik-Kommissionen eine gute Grundlage schafft.

- Streichung vieler unnötig werdender nationaler Regelungen und komplette Aufhebung der GCP-V. Damit wird sichergestellt, dass Doppelregelungen vermieden werden, eine einheitliche Anwendung der EU-CTR sichergestellt wird und einige nationale Sonderwege entfallen.

Seite 3/25

Klärungs- bzw. Änderungsbedarf sieht der vfa aber in folgenden Punkten:

- **Definitionen (§ 4 Abs. 23 AMG Ref-E):** In Absatz 23 fehlen die Definitionen für die Begriffe „*klinische Studie*“ (EU-CTR Artikel 2 Absatz 2 Nummer 1) und für „*minimalinterventionelle klinische Prüfung*“ (EU-CTR Artikel 2 Absatz 2 Nummer 3). Dies sollte ergänzt werden.
- **Definitionen (§ 4 Abs. 25 AMG Ref-E):** Mit Absatz 25 wird wieder die Unterscheidung zwischen „*Prüfer*“ und „*Hauptprüfer*“ eingeführt. Aus Sicht des vfa ist hier aber eine weitere Klarstellung im Sinne der bisherigen Regelung in § 4 Abs. 25 AMG notwendig, da die Regelung der EU-Verordnung hier keine ausreichende Abgrenzung vorsieht. Dies könnte über die Einführung eines zusätzlichen §4 Abs. 25 a AMG erfasst werden.
- **Definitionen (§ 4 Abs.43 AMG-E):** Mit dem Vorschlag einer Definition des „*Pseudonymisieren von im Rahmen von klinischen Prüfungen erhobenen personenbezogenen Daten*“ sollen Rechtsunsicherheiten beseitigt werden, die durch die aktuelle heterogene Interpretation der allgemeinen Definition von „*Pseudonymisieren*“ in § 3 Abs.6a BDSG durch Landesdatenschutzbehörden wie Ethik-Kommissionen insbesondere im Hinblick auf Geburtsdaten bestehen.
- **Kennzeichnung (§ 10a AMG Ref-E):** Hier wäre es zielführend, die Option der EU-CTR umzusetzen und auf der direkten Verpackung der Prüfmedikation die englische Kennzeichnung zu erlauben, unter der Voraussetzung, dass die wortgleiche Kennzeichnung in Deutsch in einem Begleitschreiben erfolgt. Art. 69 der EU-CTR lässt das zu. Dies wäre für den Studienstandort Deutschland bei multinationalen Studien hilfreich.
- **Sachkenntnis (§ 15 Abs. 6 (neu) AMG):** Zur Vereinheitlichung des Verwaltungshandelns der Bundesländer und zur besseren Rechtssicherheit der Betroffenen sollten genauere Voraussetzungen in einer Verordnung zur Bescheinigung der erforderlichen Sachkenntnis definiert werden.

- **Information der Öffentlichkeit (§ 34 Abs. 1a Nr. 6 AMG Ref-E):** Bei der im Entwurf eingefügten Nr. 6 des § 34 Abs. 1a AMG sollte klargestellt werden, dass es sich bei den verfügbaren Mengen einer nach §32 Abs. 1 freigegebenen Charge um Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse des pharmazeutischen Unternehmers handelt, die nicht zur Veröffentlichung bestimmt sind.
- **Genehmigung (§ 40 Abs. 1 AMG Ref-E):** Gemäß Artikel 8 Abs. 6 EU-CTR gilt der Grundsatz der impliziten Genehmigung durch den rMS, sofern ein beteiligter Mitgliedstaat sich nicht im Rahmen der vorgegebenen Fristen für sein nationales Votum dagegen ausgesprochen hat. Dies sollte in § 40 Abs. 1 noch berücksichtigt werden, um Unsicherheiten zu vermeiden.
- **Genehmigungsverfahren Teil II (§ 40 Abs. 5 AMG Ref-E):** Empfehlung, dass hier die Behörden Erkenntnisse aus Inspektionen an Prüfstellen in das Verfahren bei den Ethik-Kommissionen einbringen können. Hierzu könnte eine Ergänzung der Formulierung, angelehnt an die bisherige Regelung der GCP-V, vorgesehen werden:

„...Enthält der Antrag eine Prüfstelle, für die eine Inspektion der Bundesoberbehörden ergeben hat, dass die Eignung des für die Durchführung der klinischen Prüfung in einer Prüfstelle verantwortlichen Hauptprüfers oder die Eignung der Prüfstelle nicht gegeben sind, wird der Inspektionsbericht der national zuständigen Ethik-Kommission, im Verfahren nach § 40 Abs. 5 AMG seitens der Bundesoberbehörden zur Verfügung gestellt.“

- **Regelung zu klinischen Prüfungen, die wegen der Begleitdiagnostik mit ionisierender Strahlung unter die Regelungen der Röntgen/Strahlenschutzverordnung (RöV/StrlSchV) fallen:** Hier sollte in Artikel 1 Nr. 9 des Referentenentwurfs folgender Absatz 6a in § 40 AMG Ref-E vorgesehen werden:

„(6a) Bei Prüfpräparaten, die wegen des studienbedingten Einsatzes von Begleitdiagnostik mit ionisierender Strahlung unter die Regelungen der Röntgen/Strahlenschutzverordnung (RöV/StrlSchV) fallen, stellt die zuständige Bundesoberbehörde das Benehmen des Bundesamtes für Strahlenschutz her. Die Genehmigung der klinischen Prüfung durch die zuständige Bundesoberbehörde umfasst die Genehmigung der Begleitdiagnostik mit ionisierender Strahlung im Rahmen der klinischen Prüfung.“

Weitere Folgeänderungen sollten dann in der Strahlenschutzverordnung bzw. der Röntgenverordnung in den Artikeln 7 und 8 des Referentenentwurfs vorgesehen werden.

Seite 5/25

- **Kürzere Fristen für Phase-I-Studien und rein nationale klinische Prüfungen** (neuer Absatz 8 in **§ 40 AMG Ref-E**): Hier sollte eine kürzere Frist für rein monozentrische Phase-I-Studien und rein nationale klinische Prüfungen gesetzlich verankert werden. Die vorgeschlagene Selbstbindung der Verwaltung ist kein ausreichendes Signal dafür, dass Deutschland sich als Standort für Phase-I-Studien empfehlen möchte.
- **Arztvorbehalt (§ 40b Abs. 2 AMG Ref-E)**: Hier ist die Formulierung unklar, da explizit ausschließlich auf „*einen Prüfer*“ abgestellt wird. Formulierungsvorschlag:

„Die betroffene Person ist durch einen Prüfer, der Arzt oder, bei einer zahnmedizinischen Prüfung, Zahnarzt ist oder durch ein Mitglied des Prüfungsteams, das Arzt oder, bei zahnmedizinischer Prüfung, Zahnarzt ist, im Rahmen des Gesprächs nach Artikel 29 Absatz 2 Buchstabe c der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 aufzuklären.“

Dies entspricht dem Ansatz des Art. 29 EU-CTR und verwendet die Begrifflichkeiten der EU-CTR. Dieser Vorschlag würde die beabsichtigte Regelung aber klarer fassen.

- **Klinische Prüfungen mit nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen**: Zum **§ 40 b Abs. 4 AMG Ref-E** ist eine Klarstellung wünschenswert, wie der Gesetzgeber bei solchen klinischen Prüfungen die Placebo-Frage bzw. den „Sekundärnutzen“ einer Prüfungsteilnahme bewertet.
- **Verfahrensordnung nach § 41a AMG Ref-E**: Beim Geschäftsverteilungsplan bzw. den Vorgaben dazu sollte unbedingt berücksichtigt werden, an welchen Standorten die Schwerpunkte der klinischen Forschung in Deutschland liegen.
- **Korrekturmaßnahmen (§ 42a Abs 6 Ref-E)**: Gemäß Referentenentwurf darf die klinische Prüfung nicht fortgesetzt werden, wenn die Genehmigung einer klinischen Prüfung zurückgenommen oder widerrufen wurde oder ruht. Das war bislang schon problematisch, da bei einem sicherheitsrelevanten Vorfall auch Prozesse, die im Sinne der Sicherheit des Prüfungsteilnehmers sind, unmittelbar

abgebrochen werden müssen. Wir schlagen daher vor, in der Regelung auf die „studienbedingte *Behandlung mit dem Prüf- oder Hilfspräparat*“ abzustellen.

Seite 6/25

- Teilweise **Beibehaltung des § 42b AMG**: § 42b Abs. 2 AMG sollte gestrichen werden, da die EU-CTR in Kombination mit der EMA-Policy 0070 eine umfassende Transparenz der Ergebnisse klinischer Prüfungen sicherstellt. Zumindest sollte klargestellt werden, dass diese Regelungen ausschließlich klinische Prüfungen in Drittstaaten betreffen, die von Sponsoren mit Sitz in Deutschland durchgeführt werden.
- **Datenschutz nach § 42c Abs. 1 und 2 AMG Ref-E**: Die in der aktuellen Formulierung in § 42c Absatz 1 AMG gewählte Verknüpfung der Satzteile über das Wort „*sowie*“ ist aus Sicht des vfa missverständlich. Des Weiteren sollte das Anonymisieren von klinischen Daten als Äquivalent zur Löschungspflicht von Daten ins AMG aufgenommen werden.
- **Nebenwirkungsmeldungen bei biologischen Arzneimitteln (§ 62 AMG Ref-E)**: Hier sollte die Klarstellung erfolgen, dass der Name der Arzneimittel und die Herstellungscharge genau angegeben werden müssen. Bisher ist im Referentenentwurf nur von „sollten“ die Rede:

*„...klar zu identifizieren, wobei der Name des Arzneimittels und die Nummer der Herstellungscharge genau angegeben werden **müssen** sollten.“*
- **Duldung und Mitwirkungspflichten (§ 66 Abs. 1 Satz 2 AMG Ref-E)**:

Dies ist eine deutliche Ausweitung der bisherigen Duldungs- und Mitwirkungspflichten. Bisher galten diese ausschließlich für den Leiter der klinischen Prüfung; künftig fallen alle Hauptprüfer und Prüfer unter die neuen Vorgaben. Hier sollte primär auf den Hauptprüfer abgestellt werden. Weiterhin ist Auswirkung der Formulierung „...*sowie deren Vertreter...*“ aktuell im Entwurf unklar.
- **Einführung von Prüfpräparaten (§ 73 AMG Ref-E)**:
Unter den dort vorgesehenen Voraussetzungen können auch nicht zugelassene Arzneimittel als Hilfspräparate im Sinne des Artikels 2 Absatz 2 Nummer 8 der EU-CTR zum Zweck der Verwendung in einer klinischen Prüfung gemäß Prüfplan eingeführt werden. Im Text der Begründung wird aber nicht das Zusammenspiel mit den Landesbehörden geklärt. Hier sollte zumindest in der Begründung eine Klarstellung des Gewollten erfolgen.

II. Detaillierte Stellungnahme des vfa

Seite 7/25

- Definitionen (§ 4 AMG; Artikel 1 Nr. 2 AMG Ref-E)

In Absatz 23 AMG fehlen die Definitionen für „*klinische Studie*“ (EU-CTR Artikel 2 Absatz 2 Nummer 1) und für „*minimalinterventionelle klinische Prüfung*“ (EU-CTR Artikel 2 Absatz 2 Nummer 3). Ohne diesen Verweis fehlt u. a. der Bezug in der Definition der „*nicht interventionellen Studie*“.

In der Verordnung setzt die Definition einer „*nicht interventionellen Studie*“, die Definition des Begriffes „*klinischen Studie*“ nach Artikel 2 Absatz 2 Nummer 1 voraus. Dies sollte daher ergänzt werden.

Weiterhin wird mit Absatz 25 AMG die Unterscheidung zwischen „*Prüfer*“ und „*Hauptprüfer*“ eingeführt. Aus Sicht des vfa ist hier eine weitere Klarstellung im Sinne der bisherigen Regelung in § 4 Abs. 25 AMG notwendig, da die Regelung der EU-Verordnung hier keine ausreichende Abgrenzung vorsieht.

In der bisher gültigen Regelung im AMG gab es nur den Prüfer, der im Falle von mehreren Personen als „*Leiter einer Prüfgruppe*“ bezeichnet wurde (siehe § 4 Abs. 25 AMG: „...*Wird eine klinische Prüfung in einer Prüfstelle von einer Gruppe von Personen durchgeführt, so ist der Prüfer der für die Durchführung verantwortliche Leiter dieser Gruppe.*“).⁴⁾

Durch den einfachen Verweis auf die Regelungen in der Verordnung (EU) 536/2014 laufen wir in Deutschland in Gefahr, dass seitens der Sponsoren wieder nicht nur pro Prüfstelle ein Prüfer und ein Stellvertreter zu benennen sind, sondern mehrere „*Prüfer*“. Zwar müssen die Antragsteller die Prüfer nach §67 AMG nicht mehr melden, gemäß der EU-CTR Artikel 25 Nr. 1b müssen allerdings Dokumente zu „*Prüfern*“ im Dossier vorgelegt werden.

Dabei sollte auch eine Übernahme der Begrifflichkeiten „*Prüfungsteam*“ aus der EU-CTR ins AMG sichergestellt werden, weshalb die bisher genutzte Bezeichnung „*Prüfgruppe*“ ersetzt werden sollte. Der Begriff „*Prüfungsteam*“ sollte in § 4 Abs. 25a AMG definiert werden und dabei einige Klarstellungen vorgenommen werden, die den bisherigen Regelungsansatz des AMG wiedergeben:

„(25a) Das Prüfungsteam umfasst alle ärztlichen und nicht-ärztlichen Mitarbeiter die Aufgaben im Rahmen der klinischen Prüfung in einer Prüfstelle übernehmen. Wird eine klinische Prüfung in einer Prüfstelle von einer Gruppe von Personen durchgeführt, so ist der

Hauptprüfer der für die Durchführung verantwortliche Leiter dieser Gruppe. Dieser hat die Prüfgruppe anzuleiten und zu überwachen sowie ihr die für ihre Tätigkeit im Rahmen der Durchführung der klinischen Prüfung erforderlichen Informationen, insbesondere den Prüfplan und die Prüferinformation, zur Verfügung zu stellen.

Seite 8/25

Eine Definition von „Pseudonymisieren von im Rahmen von klinischen Prüfungen erhobenen personenbezogenen Daten“ ist vor allem aus Gründen der Rechtssicherheit notwendig, da die Definition in § 3 Abs.6a BDSG von Landesdatenschutzbehörden wie Ethik-Kommissionen insbesondere im Hinblick auf Geburtsdaten sehr unterschiedlich ausgelegt wird, so dass in einigen Bundesländern nur das Geburtsjahr, in anderen Bundesländern Geburtsmonat und Geburtsjahr und teilweise sogar das komplette Geburtsdatum erhoben werden dürfen. Diese heterogene Interpretation der Vorgaben des BDSG durch Landesdatenschutzbehörden und/oder Ethikkommissionen führt in Multicenter-Studien zu einer nicht-harmonisierten Datenverarbeitung. Dies führt regelmäßig zu fehleranfälligen manuellen Nacharbeiten bei den Geburtsdaten. Die Verwendung eines (echten) kompletten Geburtsdatums könnte darüber hinaus dazu führen, dass Verdachtsfällen der parallelen Mehrfachteilnahme von Probanden an klinischen Studien leichter nachgegangen werden könnte, da Übereinstimmungen in Geschlecht, einiger Körperwerte und dem kompletten Geburtsdatum dem Prüfarzt eine Nachforschung ermöglichen würde, ohne dass die Identität des Probanden über mehrere Prüfarztzentren hinweg offengelegt werden müsste. Vor diesem Hintergrund schlagen wir folgende Ergänzung des Abs. 43 in § 4 Ref-E vor:

„(43) Pseudonymisieren von im Rahmen von klinischen Prüfungen erhobenen personenbezogenen Daten ist das Ersetzen des vollständigen Namens und der Initialen der betroffenen Person durch einen Identifizierungscode zu dem Zweck, die Identifizierung des Betroffenen bei Weitergabe der erhobenen Daten auszuschließen oder wesentlich zu erschweren.“

Für den Fall, dass diesem Vorschlag nicht gefolgt wird, regen wir an, eine einheitliche Auslegung des § 3 Abs.6a BDSG z. B. mittels einer (gemeinsamen) Bekanntmachung von BOB und den zuständigen Datenschutzbeauftragten zu dieser Rechtsfrage zu veröffentlichen.

- **Kennzeichnung (§ 10a AMG; Artikel 1 Nr. 3 AMG Ref-E)**

Seite 9/25

Hier wird der Begriff der Hilfspräparate eingeführt. Eine Definition, was dieser Begriff umfassen soll, fehlt aber. Ein Verweis auf die Definition in Artikel 2 Abs. 8 bzw. 10 EU-CTR wäre hier wünschenswert.

Die Kennzeichnung von Hilfspräparaten sollte generell auf das limitiert werden, was von der EU-CTR zwingend vorgegeben wird. Da die bisherige Vorschrift in § 5 GCP-V durch Streichung der GCP-V entfällt, sollte zumindest auf Artikel 66 und 67 der EU-CTR verwiesen werden.

Für die Kennzeichnung von Prüfpräparaten sollte die Option der EU-CTR genutzt werden, auf der direkten Verpackung der Prüfmedikation die englische Kennzeichnung zuzulassen, wenn die wortgleiche Kennzeichnung in Deutsch in einem Begleitschreiben erfolgt, das dem Studienteilnehmer ausgehändigt wird. Art. 69 EU-CTR lässt das explizit zu: *„Der betroffene Mitgliedstaat bestimmt, in welcher Sprache die Angaben auf dem Etikett abgefasst sein müssen. Ein Arzneimittel kann in mehreren Sprachen etikettiert werden.“*

Dies würde multinationale Studien in Deutschland vereinfachen. Daher sollte § 10a AMG wie folgt lauten:

„§ 10a - Kennzeichnung von Prüf- und Hilfspräparaten

*(1) Prüf- und Hilfspräparate müssen in deutscher **oder englischer** Sprache **nach den Vorgaben der Artikel 66 bzw. 67 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014** gekennzeichnet sein. **Erfolgt die Kennzeichnung auf der primären Verpackung in Englisch, ist die Sekundärverpackung in deutscher Sprache zu halten oder dem Studienteilnehmer ein Begleitschreiben mit der deutschen Fassung auszuhändigen.***

(2) Angaben, die zusätzlich in einer anderen Sprache wiedergegeben werden, müssen in beiden Sprachversionen inhaltsgleich sein.“

Sollte diesem generellen Ansatz nicht gefolgt werden, sollte zumindest für die Prüf Arzneimittel und nicht zugelassenen Hilfspräparate, die unter Artikel 67 (2) EU-CTR fallen und die nicht direkt dem Patienten ausgehändigt werden, z. B. Infusionen oder Spritzen, die englischsprachige Kennzeichnung auf der Primärverpackung ermöglicht werden. Die Sekundärverpackung oder ein Begleitdokument könnten die Angaben in Deutsch und evt. weiteren Sprachen enthalten.

Dies würde eine effizientere Verteilung der klinischen Prüfmuster in der EU ermöglichen. Insbesondere wenn die Primärverpackung sehr klein ist, z. B. Fertigspritzen, müssen diese für jedes Land in nationaler Sprache produziert werden. Beim Einschluss weiterer Mitgliedstaaten bzw. Rekrutierungsverschiebungen wäre dies ein sehr hoher logistischer Aufwand. Dies könnte über eine Ausnahme eines neuen Abs. 1a erreicht werden:

Seite 10/25

„(1a) Bei Prüf- und Hilfspräparate die nicht direkt dem Patienten ausgehändigt werden, genügt die englischsprachige Kennzeichnung auf der Primärverpackung, wenn auf der Sekundärverpackung oder in einem Begleitdokument die Angaben in Deutsch erfolgen.“

- Sachkenntnis (§ 15 Abs. 6 (neu) in Artikel 2 AMG Ref-E)

Die Prüfung der Sachkenntnis als sachkundige Person erfolgt bislang im Zusammenhang mit der Herstellungserlaubniserteilung oder –änderung für Firmen durch die zuständigen Behörden. Die zuständigen Behörden interagieren dabei ausschließlich mit den antragstellenden Firmen. Dabei wurden in den letzten Jahren unterschiedliche Entscheidungen zu gleichen Sachverhalten getroffen. Das betrifft sowohl die Auslegung zur praktischen Tätigkeit von Apothekern als auch die wissenschaftliche Fortbildung von anderen Berufsangehörigen sowie die Anerkennung von zuvor im Ausland tätigen Personen.

Zur Vereinheitlichung des Verwaltungshandelns der Bundesländer und zur besseren Rechtssicherheit der Betroffenen sollen daher genauere Voraussetzungen in einer Verordnung zur Bescheinigung der erforderlichen Sachkenntnis definiert werden. Indem eine Bescheinigung der betreffenden Person erteilt wird, kann das Verwaltungshandeln vereinfacht werden, weil nach einem Arbeitsplatzwechsel keine erneute behördliche Prüfung der Voraussetzungen mehr notwendig ist. Heute muss aktuell jede zuständige Behörde bei der Anzeige einer Firma die Sachkunde nach § 14 Arzneimittelgesetz erneut prüfen.

Auch der Wechsel innerhalb von internationalen Firmen wird erleichtert, wenn Mindestvoraussetzungen definiert werden, die eine Anerkennung von ausländischen Qualifizierungen erlauben.

Der vfa schlägt daher vor, in Artikel 2 des Vierten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften in der Formulierung § 15 AMG folgenden Absatz 6 anzufügen:

„6. (neu) Das Bundesministerium wird ermächtigt, durch Rechtsverordnung mit Zustimmung des Bundesrates Regelungen zur Voraussetzung und Bescheinigung der erforderlichen Sachkenntnis als sachkundige Person nach § 14 zu treffen. In der Rechtsverordnung können insbesondere Regelungen getroffen werden über die Voraussetzungen zur Anerkennung:

- der mindestens zweijährigen praktischen Tätigkeit auf dem Gebiet der qualitativen und quantitativen Analyse sowie sonstiger Qualitätsprüfungen von Arzneimitteln;

- des Nachweises, dass das Hochschulstudium theoretischen und praktischen Unterricht in mindestens folgenden Grundfächern umfasst hat und hierin ausreichende Kenntnisse vorhanden sind und

- von ausländischen Qualifikationsnachweisen.

Die Bescheinigungen werden der betreffenden Person bei Vorliegen der Voraussetzungen durch die zuständige Behörde erteilt.

- Information der Öffentlichkeit (§ 34 Abs. 1a Nr. 6 AMG Ref-E; Artikel 2 Nr. 7 AMG Ref-E)**

Bei den Informationen über die verfügbaren Mengen einer nach § 32 Abs. 1 freigegebenen Charge handelt es sich um Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht zur Veröffentlichung bestimmt sind. Es besteht ein berechtigtes Interesse an der Geheimhaltung, weil die Information Rückschlüsse auf wettbewerbsrelevante Umstände zulassen.

Die Anzahl der freigegebenen Dosen kann z. B. Rückschlüsse auf die Produktionsmenge und Produktionskapazität, Kostenkalkulation sowie die Wirtschafts- und Marktstrategien zulassen; diese Information ist daher geeignet, die Wettbewerbsposition des pharmazeutischen Unternehmers nachteilig zu beeinflussen. Eine Veröffentlichung wäre damit auch aus wettbewerblicher Perspektive bedenklich.

Im Hinblick auf die Begründung: Die nach § 32 Abs. 1 freigegebenen Dosen lassen i.d.R. keine Rückschlüsse auf die tatsächlich im deutschen Markt verfügbaren Mengen zu, da die genaue Allokation der Dosenanzahl für Deutschland zum Zeitpunkt

der staatlichen Chargenfreigabe noch nicht feststeht. Die Veröffentlichung der nach § 32 Abs. 1 freigegebenen Dosen trägt daher nicht zu einer sachgerechten Information der Öffentlichkeit bei.

Seite 12/25

Die im Entwurf vorgesehene Formulierung der Nr. 6 des § 34 Abs. 1a AMG-Ref-E sollte deshalb dahingehend angepasst werden, dass ausschließlich über die Chargenfreigabe an sich - ohne Angabe der konkreten Mengen - informiert werden muss.

- **Genehmigungsverfahren (§ 40 Abs. 1 AMG; Artikel 1 Nr. 9 AMG Ref-E)**

Gemäß Artikel 8 Abs. 6 EU-CTR gilt der Grundsatz der impliziten Genehmigung durch den rMS, sofern ein beteiligter Mitgliedsstaat sich nicht im Rahmen der vorgegebenen Fristen in seinem nationalen Votum dagegen ausgesprochen hat. Der aktuelle Formulierungsvorschlag setzt diese Regelung aus Sicht des vfa bisher nur unzureichend um. Dies sollte jedoch in § 40 Abs. 1 ergänzt werden, um hier Unklarheiten bzw. Inkonsistenzen zur EU-CTR zu vermeiden. Daher wird folgende Formulierung vorgeschlagen:

*„... Maßgabe der §§ 40a und 40b genehmigt hat. **Diese Genehmigung gilt auch als erteilt, wenn die zuständige Bundesoberbehörde ihre Entscheidung nicht innerhalb der in Artikel 8 Absatz 1 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 genannten Frist an den berichterstattenden Mitgliedstaat übermittelt hat und dieser eine Genehmigung in Bezug auf Teil I des Bewertungsberichts ausgesprochen hat.**“*

- **Genehmigungsverfahren Teil II
(§ 40 Abs. 5 AMG; Artikel 1 Nr. 9 AMG Ref-E)**

Behörden können im Rahmen von Inspektionen Erkenntnisse über Prüfstellen erlangen, die ggf. Auswirkungen auf die Qualifikation eines Prüfers oder eines Prüfzentrums haben können. Dies kann z. B. Qualitätsmängel im Prüfzentrum oder auch Betrugsvorfälle betreffen.

Da diese Aspekte aus Sicht der Antragsteller/Sponsoren der klinischen Prüfung eine hohe Relevanz haben, und bei der Bewertung eines Prüfers/eines Prüfzentrums eine wichtige Informationsquelle darstellen können, sollten diese Informationen analog zu den bestehenden Vorgaben des § 15 Abs. 7 GCP-V in

das Verfahren nach § 40 Abs. 5 AMG bei der national zuständigen Ethik-Kommission eingebracht werden können.

Seite 13/25

In Anlehnung an die bisherige Regelung des § 15 Abs. 7 GCP-V sollte in § 40 Abs. 5 AMG folgender Satz 3 ergänzt werden:

*„...§ 41b Absatz 2 gilt entsprechend. **Enthält der Antrag eine Prüfstelle, für die eine Inspektion der Bundesoberbehörden ergeben hat, dass die Eignung des für die Durchführung der klinischen Prüfung in einer Prüfstelle verantwortlichen Hauptprüfers oder die Eignung der Prüfstelle nicht gegeben sind, stellt die Bundesoberbehörde den Inspektionsbericht zu dieser Prüfstelle der national zuständigen Ethik-Kommission zur Verfügung.**“*

- **Kürzere Fristen für Phase-I-Studien und rein nationale klinische Prüfungen (neuer Absatz in § 40 AMG – als neuer Absatz 8; Artikel 1 Nr. 9 AMG Ref-E)**

Die Aufnahme einer gesetzlich festgelegten kürzeren Frist für rein monozentrische Phase-I-Studien oder auch für nur in Deutschland durchgeführte klinische Prüfungen würde den hiesigen Studienstandort stärken. Die vom BMG vorgeschlagene Selbstbindung der Verwaltung reicht nicht aus, um Deutschland als Standort für Phase-I-Studien in der EU zu profilieren.

In Anlehnung an die Formulierung in § 8 Abs. 3 GCP-V sollte ein neuer Absatz 8 in § 40 AMG eingeführt werden:

*„§ 40 Abs. 8: **Betrifft ein Antrag eine klinische Prüfung, die nur im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes durchgeführt wird, verkürzt sich die in Artikel 6 Abs. 4 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 genannte Frist auf höchstens 30 Tage. Ist diese klinische Prüfung eine klinische Prüfung der Phase I, die als Teil eines mehrere klinische Prüfungen umfassenden Entwicklungsprogramms, die ausschließlich in Deutschland durchgeführt wird und für die eine Genehmigung nach § 40 vorliegt, verkürzt sich die Frist auf 14 Tage. Diese Fristverkürzungen gelten nicht bei klinischen Prüfungen mit in Absatz 6 genannten Arzneimitteln.**“*

- **Arztvorbehalt (§ 40b Abs. 2 AMG; Artikel 1 Nr. 9 AMG Ref-E)**

Seite 14/25

Der Ansatz des Art. 29 der EU-CTR sieht vor, dass „... ein Mitglied des Prüfungsteams..., das gemäß dem Recht des betroffenen Mitgliedstaats angemessen qualifiziert ist...“ den Prüfungsteilnehmer im Rahmen eines Gespräches über die Teilnahme an der klinischen Prüfung aufklärt und informiert. Das ist auch mit der Regelung in § 40b Abs. 2 AMG beabsichtigt, wobei Deutschland hierbei den Arztvorbehalt erhalten möchte – was aus Sicht des vfa sachgerecht ist.

Allerdings ist die Formulierung unklar, da sie explizit auf „einen Prüfer“ abstellt, und nicht auch auf ärztliche Mitglieder des Prüfungsteams. In der Vergangenheit gab es in Deutschland Probleme, dass wegen des Arztvorbehalts für die Aufklärung alle Prüfer eines Prüfzentrums bei den Ethik-Kommissionen gemeldet werden mussten. Das verursachte einen erheblichen bürokratischen Aufwand.

Diese Problematik wurde mit dem Zweiten Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 25.10.2012 gelöst, indem pro Prüfzentrum nur die Benennung des Prüfers und seines Stellvertreters vorgesehen wurde, deren Qualifikationen seitens der Ethik-Kommissionen bewertet werden muss. Zeitgleich wurde in § 40 Abs. 2 AMG ergänzt, dass die Aufklärung durch ein „Mitglied der Prüfgruppe“ erfolgen kann. Diese Regelung sollte unbedingt auch hier übernommen werden, wobei die Begrifflichkeit der EU-CTR beachtet werden sollte (siehe auch den Änderungsvorschlag des vfa zu § 4 Abs. 25a AMG).

Daher wird folgende Änderung in § 40b Abs. 2 AMG vorgeschlagen, die der Regelung aus dem § 40 Abs. 2 AMG entspricht und sich am Ansatz des Art. 29 der EU-CTR orientiert:

*„Die betroffene Person ist durch einen Prüfer, der Arzt oder, bei einer zahnmedizinischen Prüfung, Zahnarzt ist **oder durch ein Mitglied des Prüfungsteams, das Arzt oder, bei zahnmedizinischer Prüfung, Zahnarzt ist**, im Rahmen des Gesprächs nach Artikel 29 Absatz 2 Buchstabe c der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 aufzuklären.“*

- **Klinische Prüfungen mit nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen (§ 40 b Abs. 4 AMG; Artikel 1 Nr. 9 AMG Ref-E)**

Hier wäre eine Klarstellung hilfreich, wie der deutsche Gesetzgeber bei solchen klinischen Prüfungen die Placebo-Frage bzw. den

„Sekundärnutzen“ der Prüfungsteilnahme bewertet. Aktuell lautet die Formulierung:

Seite 15/25

„Eine klinische Prüfung darf an einer nicht einwilligungsfähigen Person im Sinne des Artikel 2 Nummer 19 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 nur durchgeführt werden, wenn wissenschaftliche Gründe vorliegen, die erwarten lassen, dass die Teilnahme an der klinischen Prüfung einen direkten Nutzen für die betroffene Person zur Folge hat, der die Risiken und Belastungen einer Teilnahme an der klinischen Prüfung überwiegt.“

Aus der Begründung geht nicht klar hervor, wie der deutsche Gesetzgeber den Einsatz eines Placebo bzw. den möglichen „Sekundärnutzen“ der Prüfungsteilnahme bewertet. Dabei ist auch zu bedenken, dass im Design der klinischen Prüfungen solche Ansätze (Abgrenzung in verschiedenen Studienarmen zum Vergleich Verum gegen Placebo) meist zusätzlich (on top) zur Standardtherapie vorgesehen werden.

Die mögliche Randomisierung in die Placebo-Gruppe könnte in diesem Fall, wenn man den Sekundärnutzen der Teilnahme an einer klinischen Prüfung an sich als Nutzen akzeptiert, als „Überwiegen des Nutzens“ eingestuft werden. Dies würde die Durchführung Placebo-kontrollierter klinischer Prüfungen z.B. in der Indikation Demenz (bei nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen) ermöglichen.

Die Formulierung des § 40 b Abs. 4 AMG könnte beibehalten werden, wenn in der Begründung dargestellt werden würde, dass der Sekundärnutzen der Teilnahme an einer klinischen Prüfung an sich vom Gesetzgeber als Nutzen angesehen wird. Damit wären klinische Prüfungen in engen Grenzen auch mit solchen Patienten möglich, ohne dabei von den Grundsätzen der Beschlüsse des Bundestages vom 31. Januar 2013 (Drs. 17/12183) bzw. des Bundesrates vom 12. Oktober 2012 (Drs. 413/12) abzuweichen.

Auf einen weiteren Aspekt möchte der vfa im Hinblick auf die aktuell im Referentenentwurf vorgeschlagene Formulierung noch hinweisen: Der aktuelle Formulierungsvorschlag in § 40b Abs. 4 AMG gibt keinen Hinweis darauf, durch wen anstelle der nicht einwilligungsfähigen Person die Einwilligung erfolgen soll. Daher sollte aus Sicht des vfa in diesem Punkt zur Klarstellung auf den Artikel 31 EU-CTR verwiesen werden.

- **Verfahrensordnung nach § 41a AMG; Artikel 1 Nr. 9 AMG Ref-E**

Seite 16/25

Im Geschäftsverteilungsplan bzw. den Vorgaben dazu sollte berücksichtigt werden, an welchen Standorten die Schwerpunkte der klinischen Forschung in Deutschland liegen.

Andere Verteilungsschlüssel wie z. B. der Königsteiner Schlüssel sind für die Kriterien des hier vorgesehenen Geschäftsverteilungsplan nicht geeignet, da sie nicht im Blick haben, wo die Schwerpunkte der klinischen Forschung in Deutschland liegen oder liegen werden. Auch sollten in der Verfahrensordnung klare Kriterien für die Überarbeitung/Aktualisierung des Geschäftsverteilungsplans festgelegt werden.

- **Korrekturmaßnahmen des § 42a Abs. 6 AMG; Artikel 1 Nr. 9 AMG Ref-E**

Gemäß der aktuellen Formulierung im Referentenentwurf zum 4. AMG-Änderungsgesetz darf die klinische Prüfung nicht fortgesetzt werden, wenn deren Genehmigung zurückgenommen oder widerrufen wurde oder ruht. Dieser Ansatz führt auch bislang schon zu Problemen, da bei einem sicherheitsrelevanten Vorfall im Rahmen der klinischen Prüfung damit direkt auch alle Prozesse unterbunden werden, die im Sinne des Protokolls der Sicherheit des Prüfungsteilnehmers dienen – auch diese müssen unmittelbar abgebrochen werden.

Der vfa schlägt daher im Sinne der Patientensicherheit im Rahmen einer klinischen Prüfung vor, in der Formulierung der Regelung in § 42a Abs 6 AMG auf die studienbedingte Behandlung mit dem Prüf- oder Hilfspräparat abzustellen:

*„(6) Ist die Genehmigung einer klinischen Prüfung zurückgenommen oder widerrufen oder ruht sie, so darf die ~~klinische Prüfung~~ **studienbedingte Behandlung der Prüfungsteilnehmer mit dem Prüf- oder Hilfspräparat** nicht fortgesetzt werden.“*

- **Anordnung einer Unterbrechung nach § 42a Abs. 7 AMG; Artikel 1 Nr. 9 AMG Ref-E**

Es geht nicht klar hervor, wie die Übermittlung erfolgt. Falls dies über das EU-Portal erfolgen soll, sollte dies hier analog zu § 40

Abs. 7 AMG Ref-E in die Formulierung des § 42a Abs. 7 AMG Ref-E aufgenommen werden:

Seite 17/25

*„(7) Ordnet die zuständige Bundesoberbehörde die sofortige Unterbrechung der klinischen Prüfung an, so übermittelt sie diese Anordnung unverzüglich **über das EU-Portal** dem Sponsor. ...“*

- **Beibehaltung des § 42b AMG; Artikel 1 Nr. 10 AMG Ref-E**

§ 42b Abs. 2 AMG sollte gestrichen werden, da die EU-CTR in Kombination mit der EMA-Policy 0070 eine umfassende Transparenz der Ergebnisse klinischer Prüfungen sicherstellt und diese Regelung einen deutschen Sonderweg darstellt.

Sollte dies aus rechtssystematischen Gründen nicht möglich sein, sollte zumindest in der Formulierung von § 42b Abs. 2 AMG zur Beseitigung eventueller Missverständnisse explizit klargestellt werden, dass diese Regelung ausschließlich für Studien in Drittstaaten mit Sponsoren mit Sitz in Deutschland gilt:

*„(2) Wird eine klinische Prüfung **ausschließlich** in Drittstaaten mit einem bereits zugelassenen oder für das Inverkehrbringen genehmigten Arzneimittel durchgeführt und wird dieses nicht als Vergleichspräparat eingesetzt, hat der Sponsor **mit Sitz in Deutschland** die Ergebnisse der klinischen Prüfung in Drittstaaten innerhalb eines Jahres nach ihrer Beendigung entsprechend Absatz 1 zur Verfügung zu stellen. ...“*

- **Datenschutz (§ 42c Abs. 1, 2 AMG; Artikel 1 Nr. 11 AMG Ref-E)**

Die in der aktuellen Formulierung in § 42c Absatz 1 AMG gewählte Verknüpfung der Satzteile über das Wort „sowie“ ist aus Sicht des vfa missverständlich und auch der bisherige Wortlaut ist unklar, da man sonst Pseudonymisierung und Übermittlung ggf. trennen könnte. Daher sollte die Formulierung wie folgt angepasst werden:

*„(1) Personenbezogene Daten sind ~~vor ihrer Übermittlung~~ nach Artikel 41 Absatz 2 und 4 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 durch den Prüfer ~~sowie~~ **oder** nach Artikel 42 oder Artikel 53 Absatz 1 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 durch den Sponsor unter Verwendung des Identifizierungscodes der*

*betroffenen Person ~~zu pseudonymisieren~~ **pseudonymisiert**
zu übermitteln.“*

Seite 18/25

Die Mehrheit der Datenschutzbehörden verlangt derzeit einen eigenen Rechtsgrund für eine Anonymisierung von personenbezogenen Daten, da die Anonymisierung nach deren Auffassung eine eigenständige Verarbeitung von personenbezogenen Daten darstellt. Faktisch besteht bei anonymisierten Daten jedoch kein Missbrauchsrisiko durch Dritte zu Lasten des Probanden. Vor diesem Hintergrund sollte die Anonymisierung der Löschung personenbezogener Daten gleichgesetzt werden. Damit blieben im Bedarfsfalle für andere Forschungszwecke wertvolle anonymisierte Daten erhalten, und man könnte sich auf einen von Einwilligungserklärungen unabhängigen Rechtsgrund zur Anonymisierung berufen.

Nach der neuen Regelung des § 42c Abs.2 S.3 AMG Ref-E sind personenbezogene Daten nach Ablauf der Frist gemäß Art. 58 der EU-CTR zu löschen. Art. 58 der EU-CTR ist jedoch eine Mindestfrist, wonach Prüfer und Sponsoren den Inhalt ihres Master Files mindestens 25 Jahre nach Beendigung der klinischen Prüfung aufzubewahren haben. Eine Mindestfrist kann jedoch nicht ablaufen. Die Formulierung des § 42c Abs.2 S.3 AMG Ref- E sollte daher in Anlehnung an § 40 Abs.2a S.5 AMG alter Fassung angepasst werden.

Das Einfügen von „personenbezogen“ dient der weiteren Klarstellung in § 42 c Abs.2 AMG Ref-E. Der dafür in der Gesetzesbegründung als Grundlage bestimmte § 40 Abs. 2a S.3-5 AMG und der dortige Bezug auf „die in S.2 Nr.3 genannten Zwecke“ ist insofern klarer formuliert.

*„(2) Im Falle eines Widerrufs der erklärten Einwilligung nach Artikel 28 Absatz 3 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 haben die verantwortlichen Stellen unverzüglich zu prüfen, inwieweit die gespeicherten **personenbezogenen** Daten für die Zwecke der klinischen Prüfung noch erforderlich sein können. Nicht mehr benötigte **personenbezogene** Daten sind unverzüglich zu löschen **oder zu anonymisieren**. Im Übrigen sind die erhobenen **gespeicherten** personenbezogenen Daten nach Ablauf der **Frist gemäß auf Grund des** Artikel 58 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 bestimmten Frist zu löschen **oder zu anonymisieren**, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.“*

- **Nebenwirkungsmeldungen bei biologischen Arzneimitteln (§ 62 Abs. 2 AMG; Artikel 2 Nr. 10 AMG Ref-E)**

Seite 19/25

Damit die Bundesoberbehörden die ihnen nach § 62 Abs. 2 S. 4 AMG neu zugewiesenen Aufgaben in der Praxis auch umfassend erfüllen können, muss auch eine spezifische Dokumentation der Verordnung durch den Arzt erfolgen, weil anderenfalls weder eine Rückverfolgung noch die Vervollständigung möglich sind. Ärzte sollten daher bei der Verschreibung biologischer Arzneimittel über eine Regelung im AMG mit entsprechenden Folgeänderungen in der AMVV zur Angabe des Handelsnamens auf der Verordnung verpflichtet werden. Die ApBetrO sollte ebenfalls entsprechend angepasst werden.

Dies ist aus Sicht des vfa notwendig, um Zuordnungsprobleme möglichst komplett zu verhindern und somit die eindeutige Zuordnung auftretender Nebenwirkungen bei biologischen Arzneimitteln uneingeschränkt sicherzustellen. Es sollte daher in § 62 Abs. 2 S. 4 AMG die Klarstellung erfolgen, dass der Name des Arzneimittels und die Herstellungscharge genau angegeben werden müssen. Bisher ist nur von „*sollten*“ die Rede:

*„...klar zu identifizieren, wobei der Name des Arzneimittels und die Nummer der Herstellungscharge genau angegeben werden **müssen** ~~sollten~~.“*

In der Gesetzesbegründung sollte weiterhin klargestellt werden, dass sich „*biologische Arzneimittel*“ auf den Annex I.3.2.1.1. der Richtlinie 2001/83/EG bezieht.

- **Duldung und Mitwirkungspflichten (§ 66 Abs. 1 Satz 2 AMG; Artikel 1 Nr. 12 AMG Ref-E)**

Die Formulierung des zukünftigen § 66 AMG stellt eine deutliche Ausweitung der bisherigen Duldungs- und Mitwirkungspflichten dar. Bisher galten diese ausschließlich für den Leiter der klinischen Prüfung. Nun fallen alle Hauptprüfer und Prüfer unter die neuen Vorgaben – was allein zahlenmäßig eine deutliche Ausweitung darstellt. Hier sollte maximal auf den Hauptprüfer abgestellt werden.

Auch ist mit Blick auf die Kombination mit der verbleibenden Formulierung „...*sowie deren Vertreter...*“ unklar, auf wen sich der Begriff Vertreter bezieht. Hier besteht die Gefahr, dass für jeden Hauptprüfer und Prüfer ein weiterer *Vertreter* zu benennen ist. Dies ist jedoch in EU-CTR nicht vorgesehen.

Die Formulierung sollte daher lauten:

Seite 20/25

*„...Die gleiche Verpflichtung besteht für die sachkundige Person nach § 14, die verantwortliche Person nach § 20c, den Stufenplanbeauftragten, Informationsbeauftragten, die verantwortliche Person nach § 52a ~~und den Leiter der klinischen Prüfung~~ sowie deren Vertreter **und bei klinischen Prüfungen für die Hauptprüfer/Prüfer** auch im Hinblick auf Anfragen der zuständigen Bundesoberbehörde.“*

- **Einführung von Prüfpräparaten (§ 73 Abs. 2 Nr. 2 AMG; Artikel 1 Nr. 14 AMG Ref-E)**

Gemäß den dort vorgesehenen Voraussetzungen können auch nicht zugelassene Arzneimittel als Hilfspräparate im Sinne des Artikels 2 Absatz 2 Nummer 8 der EU-CTR zum Zweck der Verwendung in einer klinischen Prüfung gemäß Prüfplan eingeführt werden. Die Formulierung in der EU-CTR lautet:

„Hilfspräparat“ ist ein für die Bedürfnisse einer klinischen Prüfung entsprechend der Beschreibung im Prüfplan eingesetztes Arzneimittel, das jedoch nicht als Prüfpräparat verwendet wird; ...“

Die neue Formulierung des § 73 Abs. 2 Nr. 2 AMG sollte lauten:

*„...für den Eigenbedarf der Einrichtungen von Forschung und Wissenschaft bestimmt sind und zu wissenschaftlichen Zwecken benötigt werden oder die vom Sponsor einer klinischen Prüfung mit Humanarzneimitteln **oder einer von diesem beauftragten Person als Hilfspräparate gemäß Artikel 59 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 für eine klinische Prüfung mit Humanarzneimitteln gemäß den Angaben des Prüfplans verwendet werden sollen, ...“***

In der Begründung wird hierbei auf die Rolle der zuständigen Landesbehörden verwiesen. Allerdings haben die Landesbehörden gemäß der EU-CTR keine Zuständigkeit mehr, da die Einfuhrerlaubnis durch die Bundesoberbehörde ausgesprochen wird, die auch die Genehmigung für die klinische Prüfung ursprünglich erteilt hat. Dies wäre eine klare Vereinfachung, zumal im Hinblick auf die kurzen Genehmigungsfristen eine Einbindung der Landesbehörden kaum machbar wäre.

- **Übergangsbestimmungen (§ 148 AMG-Ref-E; Artikel 1 Nr. 17 AMG Ref-E)**

Seite 21/25

Die Übergangsbestimmungen der EU-CTR zur klinischen Prüfung und auch die derzeit vorgeschlagene Formulierung des § 148 AMG Ref-E Novelle lassen offen, welche Regelungen für klinische Prüfungen gelten, die auch nach Ablauf der Dreijahresfrist der Verordnung noch andauern. Dies sollte unbedingt klargestellt werden.

- **Beanstandungen und Rückruf (§ 19 Abs. 4 AMWHV; einzuführen in Artikel 3 AMG Ref-E)**

Nach dem bisherigen Wortlaut des § 63j AMG finden die Regelungen der Pharmakovigilanz keine Anwendung auf Arzneimittel, die im Rahmen einer klinischen Prüfung als Prüfpräparat eingesetzt werden. Im Referentenentwurf wird in Artikel 3 Nr. 1 eine Formulierung zu § 1 Abs. 7 AMWHV vorgeschlagen, mit der ein Absatz 7 angefügt werden soll, wonach die Verordnung keine Anwendung auf Arzneimittel zur klinischen Prüfung findet. Allerdings enthält auch die aktuelle Formulierung des § 19 Abs. 4 AMWHV Vorschriften für Prüfpräparate. Diese Regelungen sollten konsequenterweise gestrichen werden.

III. Stellungnahme des vfa zur Einbindung der strahlenschutzrechtlichen Genehmigung

- **§ 40 AMG (Artikel 1 Nr. 9, AMG Ref-E)**

Bedauerlich ist, dass noch kein klarer Lösungsansatz für die Probleme mit klinischen Prüfungen vorgesehen ist, die wegen der Begleitdiagnostik mit ionisierender Strahlung unter die Regelungen der Röntgen/Strahlenschutzverordnung (RöV/StrlSchV) fallen. Der Referentenentwurf enthält dazu bisher nur einen „Platzhalter“. Dieses Problem muss aber unbedingt angegangen werden.

Die strahlenhygienische Bewertung eines klinischen Forschungsvorhabens mit Begleitdiagnostik sollte auch in Deutschland im Verfahren des nationalen Votums mit erteilt werden. Dazu muss das BfS in die Erstellung des nationalen Votums eingebunden und somit gesetzlich auf die Fristen der EU-CTR verpflichtet werden.

Die nur in Deutschland geforderte zusätzliche Genehmigung durch das BfS verursacht Verzögerungen von 2 bis 9 Monaten für den

Start einer klinischen Studie am Standort Deutschland – trotz des seit November 2011 eingeführten vereinfachten Verfahrens.

Seite 22/25

Die langen und unkalkulierbaren Genehmigungszeiten haben dazu geführt, dass der Großteil der vfa-Mitgliedsunternehmen solche Studien nicht mehr in Deutschland durchführt, zumal diese Studien zum Teil von den Zulassungsbehörden innerhalb einer bestimmten Frist zum Erhalt der Zulassung eingefordert werden und daher eine verlässliche Planung erforderlich ist. Dieses Problem verschärft sich immer mehr, da bei klinischen Studien zunehmend der Therapieerfolg mit modernen Bildgebungsverfahren überprüft wird, und dies für die Zulassung von vielen Medikamenten, z. B. gegen Krebserkrankungen, Osteoporose oder Alzheimer, immer öfter von den Zulassungsbehörden weltweit eingefordert wird.

Dass solche Studien nicht in mehr Deutschland durchgeführt werden, schadet in erster Linie den hiesigen Patienten, denen die Beteiligung an entsprechenden Studien – die ggf. in bestimmten Bereichen die einzige verbliebene Therapieoption ist – verwehrt bleibt. Aber auch aus standortpolitischen Gründen sind diese Probleme bedauerlich, da nach Schätzungen des vfa, aber auch der Bundesoberbehörden in Deutschland, etwa 15 bis 20 % mehr Studien hierzulande durchgeführt werden könnten.

Daher sollte bereits in Artikel 1 Nr. 9 § 40 AMG um den Absatz 6a AMG (neu) ergänzt werden, der sich an der Regelung des § 40 Abs. 6 AMG zur Einbindung des Bundesamtes für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit bei genetisch veränderten Organismen im Rahmen einer klinischen Prüfung orientiert:

„(6a) Bei Prüfpräparaten, die wegen des studienbedingten Einsatzes von Begleitdiagnostik mit ionisierender Strahlung unter die Regelungen der Röntgen/Strahlenschutzverordnung fallen, stellt die zuständige Bundesoberbehörde das Benehmen des Bundesamtes für Strahlenschutz her. Die Genehmigung der klinischen Prüfung durch die zuständige Bundesoberbehörde umfasst die Genehmigung der Begleitdiagnostik mit ionisierender Strahlung im Rahmen der klinischen Prüfung.“

Weitere Folgeänderungen sollten dann in der Strahlenschutzverordnung bzw. der Röntgenverordnung in den Artikeln 7 und 8 des Referentenentwurfs vorgesehen werden.

- **Artikel 7 Ref-E – Strahlenschutzverordnung und
Artikel 8 Ref-E – Röntgenverordnung**

Seite 23/25

In diesen Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass eine zusätzliche Genehmigung bei klinischen Studien mit Begleitdiagnostik in einem gesonderten Verfahren bei einer gesonderten Behörde so nur in Deutschland vorgesehen ist. In den anderen EU-Mitgliedstaaten wird bereits jetzt die strahlenschutzrechtliche Genehmigung im Rahmen des „normalen Genehmigungsverfahrens“ der klinischen Studie bei den zuständigen Behörden oder den Ethik-Kommissionen mit eingeschlossen; daran wird sich auch durch die EU-CTR nichts ändern. Deutschland muss - sollte man Interesse an einer guten Wettbewerbsfähigkeit des Studienstandortes Deutschland haben – hier unbedingt eine sachgerechte Lösung im Sinne des harmonisierten EU-Verfahrens treffen. Würde die aktuelle gesetzliche Regelung in Deutschland bestehen bleiben, hätte Deutschland einen ganz besonderen Wettbewerbsnachteil im Vergleich zu anderen EU-Mitgliedstaaten – die auch weiterhin ein Verfahren vorsehen, was sicherstellt, dass sich in den anderen EU-Mitgliedstaaten nach der Genehmigung keine weiteren Verzögerungen vor dem Beginn der klinischen Prüfung ergeben.

Auch die atomrechtlichen Vorgaben erlauben dies ausdrücklich. So fordert die EURATOM-Richtlinie zwar eine Genehmigung für bestimmte, mit einer Gefährdung durch ionisierende Strahlung verbundene Tätigkeiten, ohne aber festzulegen, durch wen oder in welchem Verfahren diese Genehmigung erteilt werden muss. Es steht dem Gesetzgeber also frei, die entsprechende Genehmigungsbehörde bzw. das Verfahren für diese Genehmigung festzulegen, wie auch dem Artikel 3 Abs. 1c der aktuell noch gültigen Patientenschutzrichtlinie 97/43/ EURATOM zu entnehmen ist:

„...müssen medizinische Expositionen zu biomedizinischen und medizinischen Forschungszwecken von einer nach einzelstaatlichen Verfahren eingesetzten Ethik-Kommission und / oder von den zuständigen Behörden geprüft werden, wobei gemäß Artikel 2 (Begriffsbestimmungen) die zuständige Behörde als die von einem Mitgliedstaat benannte Behörde definiert ist.“

Analog sieht die Formulierung in Artikel 55 Abs. 2e der Richtlinie 2013/59/EURATOM, die bis zum 6. Februar 2018 umgesetzt werden muss, vor:

„... [müssen] medizinische Expositionen zu medizinischen oder biomedizinischen Forschungszwecken von einer nach nationalen Verfahren eingesetzten Ethik-Kommission und/oder von der zuständigen Behörde geprüft werden.“

Es wäre demnach sogar ohne Weiteres möglich, auf eine Genehmigung durch das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) ganz

zu verzichten, wenn eine Genehmigung der Zulassungsbehörde (BfArM/PEI) und/oder eine Genehmigung einer Ethik-Kommission vorliegen. Analog wird es in anderen EU-Mitgliedstaaten gehandhabt, in denen ebenfalls die Regelungen der 97/43/EURATOM und der 96/29/ EURATOM gelten.

Seite 24/25

Daher muss die strahlenhygienische Bewertung eines klinischen Forschungsvorhabens mit Begleitdiagnostik auch in Deutschland bereits während des EU-Genehmigungsverfahrens im Rahmen des nationalen Votums erteilt werden. Daher wäre es zielführend, die strahlenhygienische Bewertung der Begleitdiagnostik im Rahmen einer klinischen Studie bei den Bundesoberbehörden (BfArM/PEI) aufzuhängen und dort vorzusehen, dass diese sich ins Benehmen mit dem BfS setzen sollen. Damit wäre die fachliche Kompetenz des BfS eingebunden, aber die jeweils zuständige Bundesoberbehörde bliebe Herr des Verfahrens.

Um dies zu erreichen, wäre eine Änderung des AMG und der Röntgenverordnung (RöV) bzw. Strahlenschutzverordnung (StrlSchV) notwendig. Auf Basis dieser Betrachtung schlagen wir folgende Änderung von § 23 Abs. 2 StrlSchV und § 28a Abs. 2 RöV vor – Ergänzung eines Satzes 2 in die jeweiligen Paragraphen:

*„(2) Für die Erteilung der Genehmigung ist das Bundesamt für Strahlenschutz zuständig. **Abweichend von Satz 1 ist für die Erteilung der Genehmigung bei klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln unter Einsatz von Begleitdiagnostik die nach § 77 Arzneimittelgesetz zuständige Bundesoberbehörde zuständig, diese stellt im Verfahren nach § 40 Abs. 4 bzw. 6a AMG das Benehmen mit dem Bundesamtes für Strahlenschutz her. Die Genehmigung der klinischen Prüfung durch die zuständige Bundesoberbehörde umfasst die Genehmigung der Begleitdiagnostik mit ionisierender Strahlung im Rahmen der klinischen Prüfung.**“*

Im AMG sollte zusätzlich eine neue Definition der klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln unter Einsatz von Begleitdiagnostik als § 4 Abs. 23a AMG eingeführt werden, die sich an der aktuellen Definition aus den Regelungen der StrlSchV/RöV orientiert:

*„(23a) **Eine klinische Prüfung mit Arzneimitteln unter Einsatz von Begleitdiagnostik liegt vor, wenn die Begleitdiagnostik als Anwendung ionisierender Strahlung selbst nicht Gegenstand des Forschungsvorhabens ist, die Art der Anwendung ionisierender Strahlung anerkannten Standardverfahren der Heilkunde am Menschen entspricht und Art und Häufigkeit der Anwendung der***

Begleitdiagnostik mit ionisierender Strahlung dem Zweck der klinischen Prüfung entsprechen.“

Seite 25/25

Die vorgeschlagenen Änderungen erlauben es, die Ausgestaltung des Genehmigungsverfahrens im Bereich der medizinischen Forschung entsprechend effizienter zu gestalten, das BfS in die Bewertung einzubinden, dabei die Fristeinhalte sicherzustellen und das Verfahren zum nationalen Votum umfassend an die Verfahren nach der EU-CTR anzupassen. So wäre das Ziel erreicht, zusätzliche Verzögerungen am Standort Deutschland zu vermeiden.

Die revidierte EURATOM-Richtlinie würde sogar den kompletten Verzicht auf Anzeige/Genemigungsverfahren zum Bereich der strahlenschutzrechtlichen Genehmigung zu erlauben. In Art. 27 und Art. 28 der Richtlinie 2013/59/EURATOM – die bis Februar 2018 von den Mitgliedstaaten in nationales Recht umzusetzen ist – sind Tätigkeitskataloge aufgeführt, in denen eine „Genehmigung“ für einzuholen ist.

Art. 28 Abs. 1 verweist dabei auf die „**absichtliche Verabreichung radioaktiver Stoffe an Personen und, sofern der Strahlenschutz von Menschen betroffen ist, Tiere zum Zwecke der ... Forschung**“. Damit sind Radiopharmazeutika explizit von einer Genehmigungsvoraussetzung erfasst. Dieser Bereich wird in Deutschland im Rahmen des vollumfänglichen Verfahrens beim BfS erfasst und ist nicht Gegenstand der vom vfa vorgeschlagenen Regelungen – der Genehmigungsvorbehalt für klinische Prüfungen mit Radiopharmazeutika bliebe umfassend erhalten.

Aus der Kombination von Art. 27 und 28 kann man aber schließen, dass die Richtlinie 2013/59/EURATOM ausschließlich für den Bereich der Radiopharmazeutika (radioaktivmarkierte Arzneimittel) überhaupt eine Vorgabe für eine explizite Genehmigung enthält. Der Bereich der klinischen Prüfung mit Begleitdiagnostik (also die studienbedingte Anwendung ionisierender Strahlung zu diagnostischen Zwecken) wird in der Richtlinie 2013/59/EURATOM nicht explizit erwähnt.

Dies stützt zusätzlich den Vorschlag, dass klinische Prüfungen mit Begleitdiagnostik von der zuständigen Bundesoberbehörde (BfArM/PEI) im Benehmen mit dem BfS genehmigt werden können. Damit wäre aus Sicht des vfa ein sachgerechter Mittelweg sichergestellt.

Berlin, den 11. Januar 2016