

SANDER · ZIRKEL · DENNINGER

Karlstraße 21 Rechtsanwälte
Haus der Chemie
60329 Frankfurt am Main

RAe Sander • Zirkel • Denninger, Karlstraße 21, 60329 Frankfurt

An den Vorsitzenden
des Ausschusses für Gesundheit
und Soziale Sicherung

Dr. Axel Sander
Ingeborg Zirkel
Prof. Dr. Erhard Denninger
zugelassen beim LG / OLG Frankfurt

Telefon 069/2556-1205
Telefax 069/2556-1209

e-Mail: RAKanzleiDrSander@t-online.de

Bitte stets angeben:

Akten-Nr.:

20. Januar 2004 Sa/as

Stellungnahme

**für die öffentliche Anhörung beim Ausschuss
für Gesundheit und Soziale Sicherung des Deutschen Bundestages
am 28. Januar 2004
zum Gesetzentwurf der Bundesregierung „Entwurf eines Zwölften
Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes“
- Bundestagsdrucksache 15/2109 -**

(13) Ausschuss für Gesundheit
und Soziale Sicherung
Ausschussdrucksache
0441
vom 21.01.04

15. Wahlperiode

Inhalt:

Vorbemerkung

- 1. Definition des Begriffes Wirkstoff (§ 4 Abs. 19)**
- 2. Großhandelsbegriff (§ 4 Abs. 22)**
- 3. Geänderte Anforderungen an die Qualifikation des Herstellungs- und Kontrollleiters (§ 15 Abs. 1)**
- 4. Klinische Prüfung (§§ 40 – 42a)**
 - 4.1 Die Definition des Leiters der klinischen Prüfung
 - 4.2 Aufklärung durch einen Arzt
 - 4.3 Datenlöschung bei Widerruf der Einwilligung
 - 4.4 Ein Ethik-Kommissionsvotum
 - 4.5 Rechtlicher Status der Ethik-Kommissionen
 - 4.6 Einfuhr von Prüfpräparaten aus Drittländern
- 5. Heimversorgung von Hämophilie- und Dialysepatienten (§ 47)**
- 6. Nachzulassung vereinfachen (§ 109a)**

Vorbemerkung

Mit dem 12. AMG-Änderungsgesetz soll in der ersten Linie europäisches Recht in das nationale Gesetz überführt werden. Dabei sollten die Spielräume, die die europäischen Richtlinien den nationalen Gesetzgebern einräumen, genutzt werden, um jeweils

- die die Rechtsunterworfenen am wenigsten belastenden und
- die mit dem geringsten bürokratischen Aufwand verbundenen Maßnahmen zu beschließen.

Über europarechtliche Vorgaben hinausgehende Neuregelungen sind zu begrüßen, wenn sie zu praktikableren Lösungen führen. Sie sollten aber vermieden werden, wenn sie verfassungsrechtliche Bedenken hervorrufen, wie

- die dynamische Blankettverweisung auf Art. 1 Abs. 3 der Richtlinie 2001/20/EG, durch die alle an klinischen Prüfungen Beteiligten verpflichtet werden, die GCP-Richtlinie und entsprechende Leitlinien einzuhalten (§ 40 Abs. 1 Satz 1),
- die Verwendung des unbestimmten aber auch nicht bestimmbareren Rechtsbegriffes „pädagogisch erfahrener Prüfer“ (§ 40 Abs. 4 Satz 3),
- die Streichung des Zustimmungserfordernisses des Bundesrates zur Rechtsverordnung nach § 48 Abs. 2 (s. Gutachten von Prof. Dr. Fritz Ossenbühl).

1. Definition des Begriffes Wirkstoff (§ 4 Abs. 19)

Die derzeitige Definition lautet:

„Wirkstoffe sind Stoffe, die dazu bestimmt sind, bei der Herstellung von Arzneimitteln als arzneilich wirksame Bestandteile verwendet zu werden.“

die wie folgt erweitert werden soll:

„... oder bei ihrer Verwendung in der Arzneimittelherstellung zu arzneilich wirksamen Bestandteilen der Arzneimittel zu werden.“

Dadurch würden alle Rohstoffe in der Arzneimittelherstellung zu Wirkstoffen erklärt, also z.B. jeder chemische Rohstoff, Pflanzenteile und Humanplasma. Sie werden damit den GMP-Anforderungen unterworfen. Das hätte erhebliche organisatorische und finanzielle Konsequenzen für die deutsche Pharmaindustrie zur Folge, die damit im internationalen Wettbewerb benachteiligt wäre.

Als Motiv für die Erweiterung des Wirkstoffbegriffes werden in der amtlichen Begründung Gentransfer-Arzneimittel genannt, bei denen die zur Herstellung des wirksamen Bestandteils (transduzierte Zelle) eingesetzten Zellen und viralen Vektoren qualitätsbestimmend sind und daher bereits dem Wirkstoffbegriff unterstellt werden sollen. Darauf sollte sich die Neuregelung nach Ansicht des Bundesrates, der ich mich anschließen, beschränken und somit lauten:

*„... oder bei ihrer Verwendung in der **Herstellung von Gentransfer-Arzneimitteln** zu arzneilich wirksamen Bestandteilen der Arzneimittel zu werden.“*

Wenn die Bundesregierung in ihrer Gegenäußerung angibt, dass auch „andere Stoffe, wie z.B. in der Zelltherapie, ein vergleichbares Risiko aufweisen“, so könnten diese – die Richtigkeit der Behauptung unterstellt – ebenfalls aufgeführt werden. Eine pauschale Ausweitung des Wirkstoffbegriffes wäre aber unverhältnismäßig, wie die ICH-Leitlinie „Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredients“ (CPMP/ICH/4106/00) zeigt, die Anbau und Sammlung einschließlich der Ernte, Trocknung, Zerkleinerung und initialen Extraktion ausdrücklich vom Anwendungsbereich der Wirkstoff-Herstellung ausnimmt.

2. Großhandelsbegriff (§ 4 Abs. 22)

Die Definition, die in das Arzneimittelgesetz eingefügt werden soll, lautet:

„Großhandel mit Arzneimitteln ist jede berufs- oder gewerbsmäßige zum Zwecke des Handeltreibens ausgeübte Tätigkeit, die in der Beschaffung, der Lagerung oder der Abgabe oder Ausfuhr von Arzneimitteln besteht, mit Ausnahme der Abgabe von Arzneimitteln an den Verbraucher.“

Diese Definition soll auch pharmazeutische Unternehmer einschließen, so dass sie zusätzlich zur Beachtung der „Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer“ auch der – überwiegend auf ihre Tätigkeit nicht zugeschnittenen – „Betriebsverordnung für Arzneimittelgroßhandelsbetriebe“ unterlägen und eine Erlaubnis nach § 52a beantragen müssten. Grundsätzlich sollte vermieden werden, dass eine Tätigkeit mehreren Regelungsbereichen unterliegt. Die Neuregelung hätte eine zusätzliche (Kosten-)Belastung der pharmazeutischen Unternehmer und der Überwachungsbehörden zur Folge. Sie würde dem Bestreben der Bundesregierung zur Verminderung der Bürokratie zuwider laufen.

Deshalb sollte klargestellt werden, dass pharmazeutische Unternehmer nicht unter den Großhandelsbegriff fallen. Sie geben im Gegensatz zu Großhändlern Arzneimittel unter eigenem Namen ab. Der Großhandel hingegen dient als Bindeglied zwischen pharmazeutischen Unternehmern und denjenigen Stellen, die Arzneimittel an Verbraucher abgeben. Der Gemeinschaftskodex schreibt nicht vor, dass pharmazeutische Unternehmer die Anforderungen eines Großhändlers erfüllen müssen. Er besagt lediglich, dass der Besitz einer Herstellungserlaubnis auch die Genehmigung zum Großhandelsvertrieb der Arzneimittel umfasst, auf die sich die Genehmigung erstreckt (Art. 77 Abs. 3, RL 2001/83/EG).

3. Geänderte Anforderungen an die Qualifikation des Herstellungs- und Kontrollleiters (§ 15 Abs. 1)

Derzeitige Regelung:

„Der Nachweis der erforderlichen Sachkenntnis als Herstellungs- oder Kontrollleiter wird erbracht durch

- 1. die Approbation als Apotheker oder*
- 2. das Zeugnis ...*

und eine mindestens zweijährige praktische Tätigkeit in der Arzneimittelherstellung oder in der Arzneimittelprüfung.“

die wie folgt geändert werden soll:

„... sowie für den Herstellungsleiter eine mindestens zweijährige praktische Tätigkeit in der Arzneimittelherstellung und für den Kontrollleiter eine mindestens zweijährige praktische Tätigkeit in der Arzneimittelprüfung.“

Die deutsche Regelung geht über den Gemeinschaftskodex hinaus, der nur „eine qualifizierte Person“ fordert. Sie muss mindestens zwei Jahre (in einem Herstellungsbetrieb)... auf dem Gebiet der qualitativen Analyse von Arzneimitteln, der quantitativen Analyse der wirksamen Bestandteile sowie der Versuche und Prüfungen, die erforderlich sind, um die Qualität der Arzneimittel zu gewährleisten, tätig gewesen sein. Der Bundesrat schlägt deshalb vor, die bisherige Regelung für den Herstellungsleiter beizubehalten. Wenn in Deutschland aber schon zwei statt einer sachkundigen Person gefordert werden, so könnte auch für beide die bisherige Regelung weiter gelten. Die Tätigkeit in der Arzneimittelherstellung umfasst die Inprozesskontrolle und damit auch Aspekte der Arzneimittelprüfung. Sollten Zweifel bestehen, dass dem Gemeinschaftskodex damit entsprochen wird, so wären zumindest der Vorschlag des Bundesrates und eine angemessene Übergangsregelung zu beschließen. Die Übergangsregelung sollte jedem eine Tätigkeit als Kontrollleiter ermöglichen, der nach den bis zum Inkrafttreten des Zwölften AMG-Änderungsgesetzes geltenden Vorschriften diese Tätigkeit ausüben durfte, also auch derjenige, der zu diesem Stichtag lediglich eine zweijährige Tätigkeit in der Arzneimittelherstellung nachweisen kann.

4. Klinische Prüfung (§§ 40 – 42a)

4.1.

Die Definition des Leiters der klinischen Prüfung

§ 4 Abs. 25 lautet u.a.:

„... wird vom Sponsor ein Prüfer als Leiter der klinischen Prüfung benannt.“

Damit wird bestimmt, dass der LKP Prüfer sein muss, was bisher nicht erforderlich war. Eine entsprechende Verpflichtung enthält das EG-Recht nicht.

Es hat sich bewährt, dass der LKP ein Mitarbeiter der Sponsors sein kann. Die Neuregelung hätte zur Folge, dass beim Sponsor keine klinisch-medizinisch ausgebildete Person institutionalisiert sein wird, und damit der Vertriebsleiter nach § 19 Abs. 3 die Verantwortung für klinische Prüfungen hätte. Dieses wäre nachteilig für den Pharmastandort Deutschland.

Der letzte Satz des § 4 Abs. 25 sollte deshalb lauten:

„Wird eine Prüfung an mehreren Prüfstellen durchgeführt, wird vom Sponsor ein Leiter der klinischen Prüfung benannt.“

4.2.

Die **Aufklärung** der Prüfungsteilnehmer hat

„durch einen Prüfer, der Arzt ist,“

zu erfolgen. Diese Regelung in § 40 Abs. 2 Satz 1 geht über Art. 3 Abs. 2 Buchst. b) der EG-GCP-Richtlinie 2001/20/EG hinaus, wo das Aufklärungsgespräch „dem Prüfer oder

einem Mitglied des Prüfungsteams“ zugewiesen wird. Deshalb sollte der Halbsatz „... der Arzt ist“ gestrichen werden.

Im Falle des **Widerrufs einer Einwilligung** zur Teilnahme an einer klinischen Prüfung ordnet § 40 Abs. 2 Satz 4 an, dass
„gespeicherte personenbezogene Daten unverzüglich zu löschen“
sind. Der Widerruf der Einwilligung kann nicht rückwirkend erfolgen (ex tunc); vielmehr entfaltet er seine Wirkung ab dem Zeitpunkt der Erklärung für die Zukunft (ex nunc). Aus Gründen der Beweissicherung, der Konsistenz des Prüfungsvorhabens, aber auch zum Schutz des Probanden und der übrigen Prüfungsteilnehmer, z.B. im Zusammenhang mit Spätschäden, müssen die bereits gespeicherten personenbezogenen Daten verfügbar bleiben.

4.3

Nur **eine Ethik-Kommission bei multizentrischen Prüfungen**: Art. 7 Abs. 1 EG-GCP-Richtlinie schreibt vor, dass in jedem Mitgliedsstaat bei multizentrischen Prüfungen nur eine einzige Stellungnahme abgegeben wird. Diese Forderung wird im Ergebnis auch vom Bundesrat unterstützt (Nrn. 17 und 22 der Bundesrats-Drucksache 748/2/03). Sie ließe sich z.B. umsetzen, wenn

- entsprechend der Regelung im Medizinproduktegesetz beim BfArM registrierte Ethik-Kommissionen zur Verfügung stünden und
- entgegenstehende landesrechtliche Vorschriften des Berufsrechts aufgehoben würden.

Damit wäre zu erreichen, was der Bundesrat zur Begründung seines Vorschlages, in § 40 Abs. 1 den Satz einzufügen:

„Bei multizentrischen Prüfungen genügt ein Votum.“
ausführt:

„Eine Vereinfachung des komplexen Ethik-Kommissionsverfahrens ist dringend erforderlich. Die Beteiligung von bis zu 52 verschiedenen Ethik-Kommissionen erfordert erhebliche Ressourcen, ohne den Schutz der Prüfungsteilnehmer zu verbessern. Durch die Notwendigkeit, Anträge an eine Vielzahl von Ethik-Kommissionen zu stellen, entstehenden den Sponsoren einer klinischen Prüfung nicht nur erhebliche Kosten, sondern es kann, was häufig sehr viel schwerer wiegt, zu maßgeblichen Verzögerungen des Beginns der klinischen Prüfung insgesamt kommen. Dies stellt einen erheblichen Standortnachteil dar.

Artikel 7 der GCP (Good Clinical Practice)-Richtlinie fordert für multizentrische klinische Prüfungen die Stellungnahme einer einzigen Ethik-Kommission pro Mitgliedstaat und dies ‚ungeachtet der Anzahl der Ethik-Kommissionen‘.

Das Arzneimittelgesetz sieht zwar seit der 8. AMG-Novelle eine Regelung vor, wonach das Votum einer Ethik-Kommission ausreichend ist. Diese Regelung wird aber faktische durch die Landesregelungen (Heilberufe-Kammergesetze und Kammersatzungen) ausgehebelt.

In der Praxis führt die berufsethische und –rechtliche Beratung der hinzugezogenen Ethik-Kommissionen im Ergebnis regelmäßig zu einer Bewertung, die dem Votum nach

§ 40 Abs. 1 AMG entspricht. Unter den Vorgaben der GCP-Richtlinie, wonach ein einziges Votum ausreicht, ist eine solche Praxis unzulässig, da sie auf die Erstellung mehrerer Voten mit demselben Prüfungsumfang hinausläuft.“ (Nr. 17 Bundesratsdrucksache 748/2/03).

4.4

Die Tätigkeit der **Ethik-Kommissionen** bedarf einer umfassenden rechtsstaatlichen Regelung. „Die zustimmende Bewertung der Ethik-Kommission ist vom Sponsor zu beantragen.“ (§ 42 Abs. 1 Satz 1). Ungeklärt bleiben die Fragen nach der Rechtsstellung der Ethik-Kommissionen sowie nach dem Rechtsschutz gegen Untätigkeit und ablehnende Voten. Bei den nach Landesrecht gebildeten Ethik-Kommissionen handelt es sich um „öffentlich-rechtlich legitimierte Konsiliargremien, deren Bescheide zwar nicht binden, jedoch rechtlich wirken.“ (Laufs/Uhlenbruck, Handbuch des Arztrechts, Rd-Nr. 11 zu § 14, 2. Auflage, C.H. Beck-Verlag). Das kann zwar für die berufsrechtlich vorgeschriebene Beratung der (Prüf-)Ärzte gelten, genügt aber nicht für eine Bescheidung mit Genehmigungscharakter gegenüber einem der Selbstverwaltung nicht unterliegenden Antragsteller. Er darf eine klinische Prüfung nur beginnen, „wenn die zuständige Ethik-Kommission diese ... zustimmend bewertet“ (§ 40 Abs. 2 Satz 2). Es handelt sich bei diesem Votum der Ethik-Kommission somit um die Regelung eines konkreten (Einzel-)Falles, also um einen Verwaltungsakt. Diese Ethik-Kommissionen haben daher den Status eines „beliehenen Unternehmers“, womit ihre Voten als Verwaltungsakte gelten und justizabel sind (Kopp/Schenke, VwGO, 11. Aufl. Rd.-Nr. 14 zu § 40 VwGO, 11. Auflage, Beck-Verlag). In § 42 Abs. 3 Nr. 2 sollte bestimmt werden, dass die Rechtsverordnung über die Aufgaben und das Verfahren der Ethik-Kommissionen auch eine Begründungspflicht für ablehnende Entscheidungen und das Rechtsbehelfsverfahren festlegen muss.

4.5

Die Bestimmung, dass mit der klinischen Prüfung nur begonnen werden darf, wenn das zustimmende Votum der Ethik-Kommission und die Genehmigung der zuständigen Bundesoberbehörde vorliegen (§ 40 Abs. 1 Satz 2), soll für klinische Prüfungen gem. der **Übergangsregelung** in § 138 Abs. 2 nicht gelten, die vor dem Tag des Inkrafttretens des 12. AMG-Änderungsgesetzes „begonnen wurden“. Unklar ist, durch welche Maßnahme des Sponsors eine klinische Prüfung begonnen wird. Deshalb sollte die Vorschrift dahingehend präzisiert werden, dass für klinische Prüfungen das alte Recht gilt, wenn der Eingang der Unterlagen gem. § 40 Abs. 1 Nr. 7 bei der zuständigen Bundesoberbehörde vor dem Inkrafttreten der Novelle erfolgte. Dieser Zeitpunkt ist jederzeit festzustellen und nachzuweisen.

4.6

Die **Einfuhr von Prüfpräparaten aus Drittländern** sollte von der Zertifikatregelung des § 72a ausgenommen werden, um klinische Prüfungen nicht zusätzlich zu erschweren. Die entsprechenden Vorschläge des Bundesrates,

- in § 72a Abs. 1 Satz 1 nach den Wörtern „Buchstabe a“ einzufügen
„und die nicht zur klinischen Prüfung beim Menschen bestimmt sind“

- sowie
- an § 72 einen Absatz 3 anzufügen mit folgendem Wortlaut
„Das Bundesministerium wird ferner ermächtigt, durch Rechtsverordnung mit Zustimmung des Bundesrates die weiteren Voraussetzungen für die Einfuhr von Arzneimitteln zur klinischen Prüfung aus Drittstaaten zu bestimmen.“,
- werden daher dringend befürwortet.

5. Heimversorgung von Hämophilie- und Dialysepatienten (§ 47)

Die bisherige Regelung lautet:

„§ 47 Vertriebsweg

- (1) *Pharmazeutische Unternehmer und Großhändler dürfen Arzneimittel, abgeben an*
2. *Krankenhäuser und Ärzte, soweit es sich handelt um*
- a) *aus menschlichem Blut gewonnene Blutzubereitungen oder gentechnologisch hergestellte Blutbestandteile, die, soweit es sich um Gerinnungsfaktorzubereitungen handelt, von dem hämostaseologisch qualifizierten Arzt im Rahmen der ärztlich kontrollierten Selbstbehandlung von Blutern an seine Patienten abgegeben werden dürfen,*
 - c) *Infusionslösungen in Behältnissen mit mindestens 500ml, die zum Ersatz oder zur Korrektur von Körperflüssigkeit bestimmt sind, sowie Lösungen zur Hämodialyse und Peritonealdialyse,*“

In § 47 Abs.1, Nr. 2 lit a) sollte nach den Worten „von dem hämostaseologisch qualifizierten Arzt“ eingefügt werden: „oder den von ihm beauftragten pharmazeutischen Unternehmern.“

Am Ende von § 47 Abs.1, Nr. 2 lit c) sollte angefügt werden: „die, soweit es sich um Lösungen zur Hämodialyse und Peritonealdialyse handelt, auch von dem nephrologisch qualifizierten Arzt oder den von ihm beauftragten pharmazeutischen Unternehmern im Rahmen der ärztlich kontrollierten Selbstbehandlung von Dialysepatienten an seine Patienten abgegeben werden dürfen,“.

Diese ausdrückliche Berücksichtigung der unmittelbaren Abgabe im Rahmen der ärztlich kontrollierten Selbstbehandlung von Dialysepatienten und Blutern trägt dem Bedürfnis der behandelnden Ärzte, der Patienten sowie der pharmazeutischen Unternehmer Rechnung. Bei diesen in § 47 Abs. 1 AMG gesetzlich besonders geregelten Formen der ärztlich kontrollierten Heim-Therapie chronischer Dialyse- und Hämophiliepatienten werden durch die Änderung die erforderlichen Abgabewege sowohl logistisch als auch administrativ verkürzt. § 47 Abs. 1 Nr. 2 lit a) sieht bereits den Direktvertrieb von Arzneimitteln für die ärztlich kontrollierte Selbstbehandlung von Blutern vor.

6. Nachzulassung vereinfachen (§ 109a)

Die unterschiedlichen Aussagen zur fristgerechten Bewältigung der Nachzulassung sollten Anlass sein, mögliche Beschleunigungen und Vereinfachungen des Verfahrens zu prüfen. Eine Möglichkeit, Nachzulassungsverfahren zu vereinfachen, läge darin, Anträge mit unzureichender Wirksamkeitsbegründung nach dem Grundsatz a maiori ad minus in das § 109a-Verfahren überführen zu können. Das wäre z.B. hilfreich, wenn Aufbereitungsmonographien, auf die sich Antragsteller berufen haben, von der Zulassungsbehörde nicht mehr als ausreichender Wirksamkeitsbeleg anerkannt werden. Es wird deshalb vorgeschlagen, § 109a Abs. 4, der zur Zeit diesen Switch verbietet, zu streichen.

Frankfurt, den 20. Januar 2003
DrSa/as