

Deutscher Bundestag  
Ausschuss f. Gesundheit

Ausschussdrucksache  
17(14)0277(20)  
gel. VB zur öAnh. am 11.6.  
12\_AMG-Novelle  
06.06.2012



## **Stellungnahme des Netzwerks der Koordinierungszentren für Klinische Studien vom 05. Juni 2012 zum Entwurf eines Zweiten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften (BT-Drs. 17/9341)**

unter Berücksichtigung der Stellungnahme des Bundesrates vom 30. März 2012 sowie der Änderungsanträge der Fraktionen der CDU/CSU und FDP

Das KKS-Netzwerk möchte nachfolgend zu dem Gesetzentwurf der Bundesregierung für ein Zweites Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften Stellung nehmen. Im Übrigen verweisen wir auf unsere bereits zu dem entsprechenden Referentenentwurf vom Dezember 2012 sowie Kabinettsentwurf vom Februar 2012 übersandten Stellungnahmen.

### **ARTIKEL 1 – ÄNDERUNG DES ARZNEIMITTELGESETZES**

#### Zu Artikel 1 Nummer 3 Buchstabe c)

Wir begrüßen sehr, dass im Gesetzentwurf eine Angleichung der Prüferdefinition an die europäischen Bestimmungen vorgenommen wurde. Die gleichzeitig eingeführte Stellvertreter-Regelung ermöglicht die Sicherstellung einer adäquaten Anleitung, Überwachung und Information aller ärztlichen und nicht-ärztlichen Mitglieder des Prüfungsteams. Die klare Regelung der Verantwortung für die Durchführung der klinischen Prüfung an der jeweiligen Prüfstelle und für die Beachtung aller wichtigen Regularien und Informationen zur Durchführung der klinischen Prüfung durch die Mitglieder der Prüfgruppe schafft Sicherheit. Darüber hinaus wird die Harmonisierung auf europäischer Ebene weiter vorangetrieben und insbesondere auch die akademisch initiierte klinische Forschung von bürokratischen Regelungen entlastet. Dies gilt in besonderer Weise für die großen, so genannten Therapieoptimierungsstudien mit ihrer Vielzahl von Prüfstellen und ihrer – insbesondere im onkologischen Bereich – langen Laufzeiten, bei denen die Neuregelung zu einer spürbaren Entlastung führen wird.

Auch die klarstellende Ergänzung in § 40 AMG zu den Pflichten des Prüfers wird von unserer Seite begrüßt. Die entsprechende Gesetzesbegründung stellt unserer Auffassung nach unmissverständlich klar, was die Pflichten des Prüfers bei der Auswahl der Mitglieder seiner Prüfgruppe beinhalten.

Wir halten die durch die Bundesregierung vorgeschlagene Regelung, nach der den Ethik-Kommissionen in Bezug auf die Mitglieder der Prüfgruppe lediglich das Auswahlkonzept und keine Einzelnachweise vorzulegen sind, für sachgerecht. Wir würden es daher begrüßen, wenn in Artikel 8 Nummer 2 Buchstabe b aa) (§ 7 Absatz 3 – neu – 6a GCP-Verordnung) dem entsprechend ergänzend kargestellt werden könnte, dass es sich bei den Angaben zur Qualifikation der Mitglieder der Prüfgruppe sowie über deren Erfahrungen mit der Durchführung klinischer Prüfungen nicht um Einzelnachweise handelt.

Zu Artikel 1 Nummer 10 Buchstabe a) sowie Änderungsantrag 2 (zu Artikel 1 Nummer 10 Buchstabe a)- § 13 Absatz 2 AMG)

Entsprechend der derzeitigen Formulierung des § 13 Absatz 2 Satz 2 ist die anwendungsfertige Zubereitung (Rekonstitution) monoklonaler Antikörper für die Anwendung im Rahmen einer klinischen Prüfung in einer Apotheke ohne Herstellungserlaubnis nicht möglich, auch wenn dieser Antikörper arzneimittelrechtlich zugelassen und die anwendungsfertige Zubereitung in der Verwendung in der Heilkunde nicht erlaubnispflichtig wäre. Die Zubereitung eines monoklonalen Antikörpers in einer Apotheke für die Verwendung im Rahmen einer klinischen Prüfung ist deshalb herstellungserlaubnispflichtig, weil das Apothekenprivileg in § 13 Abs. 2 Satz 1 Nr. 1 und Nr. 2 AMG für Sera (zu denen Antikörper seit der Neufassung des § 4 Abs. 3 AMG gehören) nicht greift.

Da sehr viele Universitätsapotheken sowie Apotheken bei Krankenhäusern der Regelversorgung keine Herstellungserlaubnis haben, wären Prüfzentren an diesen Standorten von der Teilnahme an klinischen Prüfungen, die eine anwendungsfertige Zubereitung zugelassener monoklonaler Antikörper erfordern, ausgeschlossen, wobei wir an dieser Stelle klarstellen möchten, dass wir hier ausschließlich die anwendungsfertige Zubereitung für die Verabreichung im Rahmen einer klinischen Prüfung meinen, wie sie in der Regelversorgung erlaubt ist.

Es handelt sich um ein praktisches Problem von großer Bedeutung, von dem insbesondere versorgungsnahe multizentrische klinische Prüfungen mit schwerkranken Patienten im Bereich der Onkologie betroffen sind. Die einzige Möglichkeit für die Prüfstellen, an klinischen Prüfungen teilzunehmen, die eine solche anwendungsfertige Zubereitung monoklonaler Antikörper erfordert, bestünde darin, gegen geltendes Recht zu verstoßen.

Wie halten daher eine Änderung in § 13 Absatz 2 Satz 2 Arzneimittelgesetz, die das Apothekenprivileg für die Rekonstitution von Sera, die nicht menschlichen oder tierischen Ursprungs sind, wieder herstellt, für dringend erforderlich, um bestimmte klinische Prüfungen rechtskonform durchführen zu können. Da durch die im Referentenentwurf vorgeschlagene Ergänzung in § 13 Absatz 2 Satz 2 eine ähnliche Problematik für Gentherapeutika entstehen würde, hatten wir in unserer Stellungnahme zum Referentenentwurf vorgeschlagen, das Apothekenprivileg auch für Arzneimittel für neuartige Therapien vorzusehen und folgenden Satz 3 in § 13 Absatz 2 anzufügen:

„Für Sera, die nicht menschlichen oder tierischen Ursprungs sind, und für Arzneimittel für neuartige Therapien gelten die Ausnahmen nach Satz 1 Nr. 1 und Nr. 2 fort, soweit es sich um die Rekonstitution oder das Abpacken einschließlich der Kennzeichnung von Arzneimitteln handelt, die zur klinischen Prüfung bestimmt sind, sofern dies dem Prüfplan entspricht.“

Das KKS-Netzwerk begrüßt daher sehr, dass dieses Problem sowohl durch den Bundesrat in seiner Stellungnahme vom 30. März 2012 wie auch durch die Fraktionen der CDU/CSU und FDP in ihrem Änderungsantrag 2 zu Artikel 1 Nummer 10 vom 11. Mai 2012 aufgegriffen wurde. Wir hoffen, dass im weiteren Verlauf des Gesetzgebungsverfahrens eine Lösung für die Rekonstitution monoklonaler Antikörper für die Anwendung im Rahmen klinischer Prüfungen gefunden wird.

Im Übrigen verweisen wir auf unsere bisherigen Stellungnahmen.

Artikel 1 Nummer 36 Buchstabe a (§ 40 Absatz – neu – Absatz 1a und 1 b)

Wir begrüßen es, dass in den Gesetzentwurf der Bundesregierung in Übereinstimmung mit ICH-GCP aufgenommen wurde, dass der Prüfer für die angemessene Qualifikation, die

Anleitung und Überwachung der Mitglieder der Prüfgruppe verantwortlich ist und die Verantwortung dafür trägt, diesen die für die Durchführung der klinischen Prüfung erforderlichen Informationen zur Verfügung zu stellen. Einen Stellvertreter mit gleichwertiger Qualifikation zu benennen halten wir für sinnvoll.

Ebenfalls begrüßen wir die in § 40 Absatz 1b getroffene Ausnahmeregelung im Hinblick auf den über die geltenden Versicherungen hinaus gehenden Abschluss einer Probandenversicherung für therapievergleichende und therapiebegleitende klinische Prüfungen, sofern diese lediglich mit minimalen Belastungen und Risiken verbunden sind. Diese Ausnahmeregelungen bedeuten eine große Erleichterung für die akademische klinische Forschung.

Den Änderungsvorschlag Nr. 12 des Bundesrates zu Artikel 1 Nummer 36 Buchstabe a (§ 40 Absatz 1b AMG) unterstützten wir nicht. Nur selten finden Phase IV-Studien statt, die keinen zusätzlichen invasiven Aufwand oder andere belastende Untersuchungen enthalten. Unseres Erachtens wären dies in der Regel Anwendungsbeobachtungen, und keine klinischen Prüfungen. Wir plädieren dringend dafür, der Änderungsempfehlung nicht zu folgen, da viele von behandelnden Ärzten im klinischen Versorgungsalltag und auch von der Politik geforderte versorgungsnaher Studien (z. B. therapievergleichende und therapiebegleitende Studien) durch die vorgeschlagene Änderung nach wie vor nicht entlastet wären.

Aus Sicht der akademischen Sponsoren haben wir uns in den vergangenen Jahren gerade für eine solche Entlastung eingesetzt. Wir waren Mitglied in der Arbeitsgruppe Probandenversicherung, die – unter Beteiligung eines Vertreters des Arbeitskreises Medizinischer Ethikkommissionen – einen Vorschlag erarbeitet hat, der durch die Bundesregierung in ihrem Gesetzesentwurf aufgenommen wurde. Der Vorstand des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen hat diesen Vorschlag unterstützt und auch während der Anhörung beim Bundesministerium für Gesundheit im Januar keine Änderung vorgeschlagen.

Bei einer Befreiung von der Pflicht zum Abschluss einer Probandenversicherung gemäß § 40 Abs. 1 Satz 3 Nr. 8 greifen für alle Schäden, die auf Sorgfaltspflichtverletzungen bei den Behandlungsmaßnahmen zurückzuführen sind, die Haftpflichtversicherungen des Arztes, des Betriebes bzw. des Krankenhauses. Bei Schäden durch das zugelassene Arzneimittel greift die die Gefährdungshaftung des pharmazeutischen Unternehmers absichernde Pharma-Produkthaftpflicht-Versicherung. Dies entspricht den gesetzlichen Bestimmungen in vielen europäischen Ländern, in denen in der Regel die Verpflichtung zur Haftpflichtabsicherung im Hinblick auf die Absicherung von Probanden bei allen klinischen Studien ausreicht. Wir gehen dabei nicht davon aus, dass den Ethik-Kommissionen Einzelnachweise über bestehende Versicherungen des Sponsors und Prüfers vorzulegen sind, da dies einen erheblichen zusätzlichen bürokratischen Aufwand nach sich ziehen würde, der auch aus sachlichen Gründen nicht gerechtfertigt ist.

Im Übrigen verweisen wir auf die Empfehlungen der Arbeitsgruppe des Gesundheitsforschungsrates zur Probandenversicherung.

#### Zu Artikel 1, Nummer 68, (§ 97 – Änderungsvorschlag der Bundestagsfraktionen)

Wir erachten den Änderungsantrag 13 der Bundestagsfraktionen der CDU/CSU und FDP für sinnvoll, eine fehlende Benennung eines Stellvertreters als Ordnungswidrigkeit aufzunehmen.

#### Zu Artikel 1 – Nummer 39 Buchstabe b und c (§ 42b Absatz 2 und Absatz 3) in Verbindung mit Artikel 1 Nummer 72 Buchstabe (§ 145, Absatz 1 Satz 2)

Ein Problem, das das KKS-Netzwerk im Zuge der Gesetzesnovellierung adressiert hatte, betrifft den im Zuge des AMNOG in das Arzneimittelgesetz aufgenommenen § 42 b in

Kombination mit § 145 und der Bekanntmachung des Bundesministeriums für Gesundheit vom 03. August 2011.

§145 Absatz 1 (neu) besagt:

"Für Arzneimittel, die zum Zeitpunkt des Inkrafttretens bereits zugelassen sind, haben der pharmazeutische Unternehmer und der Sponsor die nach § 42b Absatz 1 und 2 geforderten Berichte erstmals spätestens 18 Monate nach Inkrafttreten des Gesetzes der zuständigen Bundesoberbehörde zur Verfügung zu stellen. Satz 1 findet Anwendung auf klinische Prüfungen, die nach dem 06. August 2004 begonnen wurden.

Nach der "Bekanntmachung zur Veröffentlichung der Ergebnisse klinischer Prüfungen nach § 42b des Arzneimittelgesetzes (AMG)" des BMG vom 3. August 2011 müssen die Ergebnisberichte gemäß der ICH E 3 Leitlinie erfolgen. Bisher war es möglich, in Absprache mit der Bundesoberbehörde als Ersatz für einen Bericht nach §13 (9) GCP-V für IITs eine Publikation plus Safety-Daten/Analysen einzureichen. Auch geht der gemäß § 42b vorzulegende Inhalt des Berichts über das bisher geforderte hinaus.

Wenn auch für kleinere akademische Studien die Forderung an sich schon schwer zu erfüllen sein mag, so ist die retrospektive Anforderung von Berichten aus klinischen Prüfungen nach Inkrafttreten der 12. AMG-Novelle bis heute (zudem noch in einem bisher nicht geforderten Format) für IITs mit ihren begrenzten personellen und finanziellen Ressourcen nicht leistbar.

Wir würden daher begrüßen, wenn es für die retrospektive zusätzliche Meldung nach § 42b (zusätzlich zu den bereits entsprechend § 13 GCP-Verordnung eingereichten Berichten) für akademisch initiierte Studien eine Ausnahmeregelung geben könnte. Dies könnte durch einen entsprechenden Zusatz in § 145 Absatz 1 oder einen neuen Absatz 1a erfolgen.

## **ARTIKEL 8 – ÄNDERUNG DER GCP-VERORDNUNG**

Zu Artikel 8 Nummer 2 Buchstabe b Doppelbuchstabe aa (§ 7 Absatz 3 Nummer 6a GCP-V)

Wir begrüßen es, dass der Gesetzentwurf nicht vorsieht, Einzelnachweise im Hinblick auf die einzelnen Mitglieder der Prüfgruppe zu übermitteln, sondern die Verantwortung für die Qualifikation der Gruppe sowie die dazugehörige Dokumentation dem Prüfer überträgt.

Die Qualifikation des „ärztlichen“ Studienteams wird im so genannten „Investigator Site File“ als einem Bestandteil des „Trial Master File“, der zu den wesentlichen Dokumenten (essential documents) einer klinischen Prüfung zählt, dokumentiert und es werden Personallisten mit den Mitgliedern der Prüfgruppe geführt, über die ein lückenloser Nachweis der Qualifikationen der Mitglieder der Prüfgruppe erfolgen kann.

Zu Artikel 8 Nummer 5 Buchstabe a) und b) (§ 13 Absatz 2 Satz 1 und Absatz 3 Satz 1)

Leider wurde eine im Verlauf des Gesetzgebungsverfahrens durch die Bundesregierung vorgeschlagene Änderung in Absatz 2 und Absatz 3, die dazu geführt hätte, dass die an der klinischen Prüfung beteiligten Prüfer von den Meldefristen (15 Tage bei SUSARs, 7 Tage bei Todesfällen bzw. lebensbedrohlichen unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen) ausgenommen sind, wieder zurückgenommen. Wir halten dies für sehr bedauerlich, da es unserer Auffassung nach sachgerecht und ausreichend wäre, die Prüfer in regelmäßigen, zu definierenden Abständen zu informieren und nur bei Änderungen in der Nutzen-/Risiko-Bewertung für die Teilnahme an der klinischen Prüfung eine unmittelbare Information vorzusehen.

Darüber hinaus erachten wir die Ergänzung in § 13 Absatz 2 Satz 1, wonach unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen durch „in dieser oder einer anderen klinischen Prüfung des Sponsors verwendete und denselben Wirkstoff enthaltende Prüfpräparate“ zu melden sind, für akademische Sponsoren als aufwendig zu realisieren.

Wir hatten daher zu bedenken gegeben, dass diese Ergänzung für akademische Studien aufgrund der damit verbundenen personellen und finanziellen Ressourcen eine adäquate Übergangsfrist erfordert und würden daher darum bitten, die Einführung einer solchen Übergangsfrist im weiteren Verlauf des Gesetzgebungsverfahrens zu prüfen.

Wir hatten in diesem Zusammenhang auch darauf hingewiesen, dass die Ergänzung unseres Erachtens nicht den auf europäischer Ebene in der entsprechenden Ausführungsbestimmung, der Detailed Guidance ENTR/CT 3 getroffenen Regelungen für die Pharmakovigilanz in klinischen Prüfungen entspricht. Die Neuregelung würde damit einer europaweiten Harmonisierung der Meldepflichten entgegenstehen. Dies ist unserer Auffassung nach nicht durch die Umsetzung der europäischen Richtlinie 2010/84/EU begründet, da es dort in Kapitel 3 Abschnitt 1 Artikel 107 Absatz 1 Unterabschnitt 3 heißt: „Abweichend von Unterabsatz 1 werden vermutete Nebenwirkungen, die im Verlauf klinischer Prüfungen auftreten, gemäß der Richtlinie 2001/20/EG erfasst und gemeldet.“ Diese Klarstellung dürfte sich auch auf schwerwiegende vermutete Nebenwirkungen beziehen.

Köln / Berlin, 06.06.2012