

Deutscher Bundestag  
Ausschuss f. Gesundheit

Ausschussdrucksache  
18(14)0170(1)  
gel. VB zur öAnhörung am 09.05.  
16\_4.AMG-Novelle  
03.05.2016

**Stellungnahme des vfa**

**zum**

**Regierungsentwurf  
(Stand: 09.03.2016)**

**für ein**

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

**Stellungnahme des vfa zum Regierungsentwurf (Stand:  
09.03.2016) für ein „*Viertes Gesetz zur Änderung  
arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften*“**

Seite 2/19

Generell ist der Ansatz des Regierungsentwurfs zielführend, da in weiten Teilen auf die Regelungen der Verordnung (EU) 536/2014 zu klinischen Prüfungen (EU-CTR) verwiesen wird, 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 Regierungsentwurf weiterhin 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 enthielt dazu noch einen „Platzhalter“, der nun aber entfallen ist. Anstelle einer Regelung in diesem Gesetzgebungsverfahren verweist die Bundesregierung in ihrem Entwurf auf ein geplantes Gesetzesverfahren des BMUB. Dies ist insofern nicht angemessen, da die bestehende Problematik bei der Genehmigung von klinischen Prüfungen unbedingt im 4. AMG-Änderungsgesetz angegangen werden muss, da für immer mehr klinische Prüfungen eine solche Diagnostik unerlässlich ist und hierfür Planungssicherheit gewährleistet werden muss.

Es ist daher im Interesse der Patienten, aber auch des Studienstandorts Deutschland, 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.

## **I. Allgemeine Anmerkungen**

Insgesamt sind insbesondere folgende Aspekte des Regierungsentwurfs positiv zu bewerten:

- Aufstellung eines klaren Verfahrens zum „*nationalen Votum*“ unter Einbindung einer 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 3/19

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

- **Definitionen (§ 4 Abs. 23 AMG Reg-E):** In Absatz 23 fehlen 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). Diese sollten entweder ergänzt werden, oder es sollte komplett auf die Definitionen im Artikel 2 der EU-CTR verweisen.
- **Definitionen (§ 4 Abs. 25 AMG Reg-E):** Mit Absatz 25 wird eine Unterscheidung zwischen „*Prüfer*“ und „*Hauptprüfer*“ manifestiert. Hier ist eine weitere Klarstellung auch im Sinne der bisherigen Regelung in § 4 Abs. 25 AMG notwendig, da die Regelung der EU-CTR hier keine ausreichende Abgrenzung vorsieht. Dies könnte über die Einführung eines zusätzlichen §4 Abs. 25 a AMG erfasst werden.
- **Kennzeichnung (§ 10a AMG Reg-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 der sachkundigen Person (§ 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.
- **Genehmigung (§ 40 Abs. 1 AMG Reg-E):** Gemäß Artikel 8 Abs. 6 EU-CTR gilt der Grundsatz der impliziten Genehmigung durch den Referenz-Mitgliedstaat (rMS), sofern ein beteiligter Mitgliedstaat nicht innerhalb der

vorgegebenen Fristen sein nationales Votum ausgesprochen hat. Dies sollte in § 40 Abs. 1 noch berücksichtigt werden, um Unsicherheiten zu vermeiden.

Seite 4/19

- **Genehmigungsverfahren Teil II (§ 40 Abs. 5 AMG Reg-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 2 Nr. 10 des Regierungsentwurfs folgender Absatz 7a in § 40 AMG vorgesehen werden:

*„(7a) 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 zusätzlich in das Gesetz aufgenommen werden.

- **Kürzere Fristen für nationale klinische Prüfungen** (neuer Absatz 8 in § 40 AMG Reg-E): Hier sollte eine kürzere Frist für nationale klinische Prüfungen gesetzlich verankert werden, die ausschließlich in Deutschland durchgeführt werden sollen. Die von der Bundesregierung vorgeschlagene Selbstbindung der Verwaltung ist kein ausreichendes Signal für die Antragsteller, dass

Deutschland sich als Standort für Phase-I-Studien empfehlen möchte.

Seite 5/19

- **Korrekturmaßnahmen** (§ 42 Abs. 6 Reg-E): Danach darf eine klinische Prüfung nicht fortgesetzt werden, wenn deren Genehmigung zurückgenommen oder widerrufen wurde oder ruht. Das war bislang schon problematisch, *da bei einem sicherheitsrelevanten Vorfall* auch Abläufe/Prozesse wie studienbezogene Untersuchungen, die im Sinne der Sicherheit des Prüfungsteilnehmers sind, unmittelbar abgebrochen werden müssten bzw. nicht durchgeführt werden könnten. Daher wird im Interesse der Studienteilnehmer vorgeschlagen, in der Regelung auf die „studienbedingte *Behandlung mit dem Prüf- oder Hilfspräparat*“ abzustellen.
- **Nebenwirkungsmeldungen bei biologischen Arzneimitteln** (§ 62 AMG Reg-E): Hier sollte die Klarstellung erfolgen, dass der Name der Arzneimittel und die Herstellungscharge genau angegeben werden müssen. Bisher ist im Regierungsentwurf nur von „*sollen*“ die Rede:

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

## II. Detaillierte Stellungnahme des vfa

- Definitionen (§ 4 AMG; Artikel 2 Nr. 2 AMG Reg-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 oder die Definition in Artikel 4 sollte alternativ explizit auf die Definitionen im Artikel 2 Abs. 2 Nr. 1 bis 4 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 – damit wäre eine umfassende Definition sichergestellt.

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.

Seite 6/19

In der bisher gültigen Regelung im AMG gab es 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.***“).

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.“***

- **Kennzeichnung (§ 10a AMG; Artikel 2 Nr. 3 AMG Reg-E)**

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 Prüfpräparate 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 Begleitschreiben könnten die Angaben in Deutsch und evtl. 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:

***„(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.“***

Seite 8/19

**- Sachkenntnis (§ 15 Abs. 6 (neu) in Artikel 2 AMG Reg-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 international tätigen 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.**

- **Genehmigungsverfahren (§ 40 Abs. 1 AMG; Artikel 2 Nr. 10 AMG Reg-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 2 Nr. 10 AMG Reg-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 Betrugsfälle 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 10/19

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 nationale klinische Prüfungen (neuer Absatz in § 40 AMG – als neuer Absatz 9; Artikel 2 Nr. 10 AMG Reg-E)**

Die Aufnahme einer gesetzlich festgelegten kürzeren Frist für ausschließlich 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.**“*

- **Verfahrensordnung nach § 41b AMG; Artikel 1 Nr. 8  
AMG Reg-E**

Seite 11/19

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. Diese Aspekte sollten klar in der Formulierung des § 41b AMG eingeschlossen werden.

- **Korrekturmaßnahmen des § 42 Abs. 6 AMG; Artikel 2  
Nr. 14 AMG Reg-E**

Gemäß der aktuellen Formulierung im Regierungsentwurf 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 der Sicherheit des Prüfungsteilnehmers dienen – auch diese müssen unmittelbar abgebrochen werden.

Der vfa schlägt daher im Interesse der Sicherheit der Prüfungsteilnehmer vor, in der Formulierung der Regelung in § 42 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 § 42 Abs. 7  
AMG; Artikel 2 Nr. 14 AMG Reg-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. 8 AMG Reg-E in die Formulierung des § 42 Abs. 7 AMG Reg-E aufgenommen werden:

Seite 12/19

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

- **Nebenwirkungsmeldungen bei biologischen Arzneimitteln (§ 62 Abs. 2 AMG; Artikel 1 Nr. 12 AMG Reg-E)**

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 „sollen“ die Rede:

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

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.

- **Übergangsbestimmungen (§ 148 AMG; Artikel 2 Nr. 24 AMG Reg-E)**

Die Übergangsbestimmungen der EU-CTR zur klinischen Prüfung und auch die derzeit vorgeschlagene Formulierung des § 148 AMG Reg-E lassen offen, welche Regelungen für klinische Prüfungen

gelten, die auch nach Ablauf der Dreijahresfrist der Verordnung noch andauern. Dies sollte unbedingt klargestellt werden.

Seite 13/19

- **Beanstandungen und Rückruf (§ 1 Abs. 7 bzw. § 19 Abs. 4 AMWHV; einzuführen in Artikel 3 AMG Reg-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. Dies ist sachgerecht, da die Pharmakovigilanz bei klinischen Prüfungen eigenständig auf EU-Ebene geregelt ist. Daher sollte in Artikel 3 Nr. 1 ein Absatz 7 angefügt werden, wonach die Verordnung keine Anwendung auf Arzneimittel zur klinischen Prüfung findet. Diese Formulierung ist im Regierungsentwurf nicht mehr enthalten, aus Sicht des vfa aber wichtig und im Sinne der Regelungskonsistenz von besonderer Bedeutung. Sie sollte lauten:

*„In § 1 wird folgender Absatz 7 angefügt:*

*„(7) Diese Verordnung findet keine Anwendung auf Arzneimittel zur klinischen Prüfung bei Menschen und Hilfspräparate, die dem Anwendungsbereich der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG unterliegen.““*

Darüber hinaus sollte analog die aktuell gültige Formulierung des § 19 Abs. 4 AMWHV konsequenterweise gestrichen werden.

- **Änderung in den Übergangsregelungen im 2. Änderungsgesetz**

Der bisherige Wortlaut des Artikels 15 Abs. 2 des 2. Änderungsgesetzes (in Kraft getreten am 26.10.2012) lautet aktuell:

*„(2) Artikel 1 Nummer 7 Buchstabe c tritt am ersten Tag des vierten Jahres in Kraft, der auf die Verkündung des delegierten Rechtsaktes der Europäischen Kommission nach Artikel 54a Absatz 1a der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung des Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67), die zuletzt durch die Richtlinie 2011/62/EU (ABl. L 174 vom*

*1.7.2011, S. 74) geändert worden ist, im Amtsblatt der Europäischen Union folgt.“*

Seite 14/19

Der betreffende delegierte Rechtsakt wurde im Europäischen Gesetzblatt L32/1 vom 09. Februar 2016, S. 1 veröffentlicht (DELEGIERTE VERORDNUNG (EU) 2016/161 DER KOMMISSION vom 2. Oktober 2015 zur Ergänzung der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates durch die Festlegung genauer Bestimmungen über die Sicherheitsmerkmale auf der Verpackung von Humanarzneimitteln). Daher sollte in diesem Passus nun auf die konkrete Frist abgestellt werden, und er sollte wie folgt lauten:

*„(2) Artikel 1 Nummer 7 Buchstabe c tritt am 09. Februar 2019 in Kraft, entsprechend den Vorgaben der delegierten Verordnung (EU) 2016/161 der Kommission (ABl. L 32/1 vom 09.02.2016, S. 1).“*

Damit wäre für die Anwendung der betreffenden Regelungen ein eindeutiges Datum für das Inkrafttreten gegeben.

### **III. Einbindung der strahlenschutzrechtlichen Genehmigung**

#### **- § 40 AMG (Artikel 2 Nr. 10, AMG Reg-E)**

Bedauerlich ist, dass kein Lösungsansatz für die Probleme mit klinischen Prüfungen vorgesehen ist, die wegen der Begleitdiagnostik mit ionisierender Strahlung unter die Regelungen der Röntgen/Strahlenschutzverordnung (RöV/StrISchV) fallen. Der Referentenentwurf enthielt dazu ursprünglich noch einen „Platzhalter“, aber im Regierungsentwurf wird nun auf ein geplantes Gesetzgebungsverfahren des BMUB verwiesen. Dieses Problem muss im Interesse der Patienten und des Studienstandorts aber unbedingt im Rahmen der Änderungen am AMG angegangen werden, um ein einheitliches und planbares Verfahren sicherzustellen.

Die seitens des BMUB im Rahmen einer Diskussion beim BfS am 13.04.2014 dargestellten Überlegungen zur Neuregelung des Bereichs der strahlenschutzrechtlichen Genehmigung gehen u.E. nicht in eine richtige Richtung. Das vom BMUB skizzierte, befristete Anzeigeverfahren für klinische Prüfungen mit Begleitdiagnostik ist aus folgenden Gründen nicht sachgerecht: Es sieht keinen klaren Start für die Fristen vor, verlangt eine gesonderte Genehmigung durch die Ethik-Kommission, die es im neuen EU-Verfahren nicht gibt, fordert ein eigenes Registrierungsverfahren für Ethik-Kommissionen beim BfS und beinhaltet einen zeitlich nicht auf die Regelungen der EU-Verordnung 536/2014 abgestimmten

Verfahrensverlauf. Der Vorschlag des BMUB sieht weiterhin keine Fristen für das ausführliche Verfahren (z. B. Radiopharmazeutika oder Begleitdiagnostik in Kinderstudien) vor.

Seite 15/19

Werden diese Pläne so umgesetzt, kann der im Gesetzgebungsentwurf der Bundesregierung in Aussicht gestellte Ansatz, dass die Regelungen des BMUB „den Fristen der EU-Verordnung nicht zuwiderlaufen“ nicht erreicht werden.

Die strahlenhygienische Bewertung eines klinischen Forschungsvorhabens mit Begleitdiagnostik sollte daher 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 haben bis 2014 Verzögerungen von 2 bis 9 Monaten für den Start einer klinischen Studie am Standort Deutschland verursacht – trotz des seit November 2011 eingeführten vereinfachten Verfahrens. Erst 2015 konnte das BfS diese langen Genehmigungszeiten deutlich reduzieren.

Nach wie vor sind die Genehmigungszeiten für den Antragsteller aber wegen einer fehlenden gesetzlichen Fristenregelung unkalkulierbar. Dies hat 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, wenn hierfür vergleichbare Fristen wie in den anderen EU-Ländern eingeführt würden.

Daher sollte bereits in Artikel 2 Nr. 10 § 40 AMG um den Absatz 7a AMG (neu) ergänzt werden:

***„(7a) 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 entsprechender Weise ergänzende Artikel vorgesehen werden.

#### **- Änderung der Strahlenschutzverordnung und der Röntgenverordnung**

In diesem 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.

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. analog der 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 Bundesamt 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.“***

Seite 18/19

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.“***

Die vorgeschlagenen Änderungen erlauben es, die Ausgestaltung des Genehmigungsverfahrens im Bereich der medizinischen Forschung entsprechend effizienter zu gestalten, das BfS in die Bewertung auch zukünftig fachlich einzubinden, dabei zusätzlich 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/Genehmigungsverfahren 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 nur 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.

**Seite 19/19**

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 Weg sichergestellt.

Berlin, 28. April 2016