

**Stellungnahme des
Bundesverbandes der Arzneimittel-Hersteller e.V.
zum Regierungs-Entwurf eines Vierten Gesetzes zur Änderung
arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften (u.a. des Arzneimittelgesetzes)
vom 06.04.2016**

Nach Beratung in seinen zuständigen Gremien (soweit möglich) nimmt der Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH) zum Regierungsentwurf für ein Viertes Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften (Stand 06.04.2016) nachfolgend Stellung. Die Stellungnahme behandelt lediglich die für die Mitgliedsfirmen des BAH relevanten Regelungsvorschläge und orientiert sich dabei an der im Entwurf vorgesehenen Chronologie. Der Verband bedankt sich für die Möglichkeit, Stellung zu nehmen.

Allgemeiner Teil

Harmonisierung

Dieses Gesetz dient der nationalen Durchführung der europäischen Verordnung (EU) Nr. 536/2014 vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG. Die Umsetzung geht aber an einigen Stellen über das hinaus, was nach der Verordnung erforderlich wäre. Der Regierungsentwurf weist gegenüber dem Referentenentwurf bereits wichtige Anpassungen auf. Dennoch werden bestimmte Patientengruppen immer noch strengerer Regeln unterworfen als es die europäische Gesetzgebung eigentlich vorsieht. Wenn nationale Anforderungen trotz nun bestehendem Anlass nach wie vor nicht harmonisiert werden und sich somit im multinationalen Verfahren beispielsweise die Summe aller Antragsteile zum Teil II des Gesamtantrages umfangreicher gestalten, als es landessprachliche Anforderungen notwendig machen, wird ein europaweit harmonisiertes Verfahren in Frage gestellt. Es sollte eine größtmögliche Harmonisierung das Bestreben aller EU-Mitgliedstaaten sein. Zusätzliche nationale Vorschriften sollten immer gegen eine drohende Ausgrenzung von Deutschland aus bestimmten Forschungsvorhaben, gerade vor dem Hintergrund eines europäischen Wettbewerbes um Forschungsstandorte, abgewogen und überdacht werden.

Einbindung der Ethikkommissionen in das Genehmigungsverfahren

Ausdrücklich zu begrüßen ist das deutsche Gesamtkonzept für das Genehmigungsverfahren unter Beteiligung der Ethikkommissionen. In diesem Zusammenhang begrüßt der BAH auch die Entscheidung, eine Registrierung der Ethikkommissionen nach Überprüfung der Eignung zur Teilnahme am Genehmigungsverfahren vorzunehmen. Aufgrund des zu erwartenden hohen Genehmigungsaufkommens von etwa 5-6 klinischen Prüfungen pro Tag, wird sich zeigen, inwieweit die Auswahl und technische Einbindung der Ethikkommissionen

praktikabel ist. Auch das „Notfallkonzept“ einer einzigen Berufsethikkommission bei Versagen des eigentlichen Ansatzes stellt aus Sicht des BAH durchaus eine funktionsfähige Konstellation dar, wie sie bereits heute in anderen EU-Ländern erfolgreich praktiziert wird.

Strahlenschutz

Der BAH begrüßt, dass sich der Gesetzgeber der vieldiskutierten Problematik der enormen zeitlichen Verzögerung bei der notwendigen strahlenschutzrechtlichen Genehmigung bei klinischen Prüfungen, die wegen der Begleitdiagnostik mit ionisierender Strahlung unter die Regelungen der Röntgen/Strahlenschutzverordnung (RöV/StrlSchV) fallen, angenommen hat. Der Verband hätte eine gesetzliche Regelung in diesem Gesetz aus zeitlichen Gründen für sinnvoll erachtet, unterstützt jedoch auch die Zusage, noch in dieser Legislaturperiode die Problematik in einem eigenen Gesetz zum Strahlenschutz zu regeln. Es ist dringend erforderlich das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) in die Erstellung des nationalen Votums einzubinden und somit gesetzlich auf die Einhaltung der Fristen der EU-Verordnung (EU) Nr. 536/2014 (Im Folgenden mit „EU-CTR“ bezeichnet) zu verpflichten.

Der BAH begrüßt ferner die Intention in Deutschland die Zeitlinien in den Verfahren für Phase 1-Studien auch zukünftig kürzer zu gestalten. In diesem Zusammenhang werden eine Bekanntmachung und die entsprechende Selbstbindung der Verwaltung erwartet.

Gesetzlicher Übergang

Der BAH geht davon aus, dass mit einer erstmaligen Anwendung der EU-CTR voraussichtlich Ende 2018 zu rechnen ist. Bis dahin gilt ausschließlich das derzeitige AMG fort, wie auch in den Übergangsvorschriften (§ 148 AMG NEU) festgelegt. Auch danach gelten für einen Zeitraum von 3 Jahren die Vorschriften der EU-CTR sowie des derzeitigen AMG parallel. Da mit einem in Kraft treten des 4. Änderungsgesetzes noch in 2016 zu rechnen ist, möge der Gesetzgeber sicherstellen, dass bis zum Ende der Übergangsfrist beide Versionen des AMG, wahrscheinlich bis Ende 2021, jeweils für sich anwendbar sind. Gleichzeitig sollte der Wechsel von der alten in die neue Gesetzgebung in der Übergangsphase zu jeder Zeit möglich und praktikabel sein und der bislang noch drohende Zwangswechsel für noch laufende klinische Prüfungen am Ende der Übergangsfristen, sofern wirklich erforderlich, geschehen können, ohne das Forschungsprojekt zu gefährden.

Der BAH begrüßt ferner, dass dieses Änderungsgesetz auch zum Anlass genommen wurde, im Rahmen des Vollzugs der vorherigen Novellierungen des Arzneimittelgesetzes und benachbarter Rechtsvorschriften aufgefallener Änderungs- bzw. Ergänzungsbedarf zu berücksichtigen. Der BAH begrüßt auch ausdrücklich die erfolgten Umstrukturierungen und Neuformulierungen einzelner Regelungen zum Zwecke des besseren Verständnisses und von Klarstellungen.

Umsetzungsfrist Sicherheitsmerkmale gegen Arzneimittelfälschungen

In diesem Zusammenhang wird darauf hingewiesen, dass nach Art. 15 Abs. 2 des Zweiten Gesetzes arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften die Vorschrift des § 10 Abs. 1c AMG, der u.a. die Verpflichtung zur Anbringung eines Sicherheitsmerkmals zum Zwecke der Bekämpfung von Arzneimittelfälschungen vorsieht, erst am ersten Tag des vierten Jahres in Kraft tritt, der auf die Verkündung des delegierten Rechtsakts der Europäischen Kommission nach Art. 54a Abs. 2 der Richtlinie 2001/83/EG im Amtsblatt der Europäischen Union folgt. Da die entsprechende delegierte Verordnung (EU) 2016/161 zur Umsetzung für Sicherheitsmerkmale auf der Verpackung von verschreibungspflichtigen Arzneimitteln am 9. Februar 2016 im Amtsblatt der Europäischen Union veröffentlicht worden ist, tritt die Regelung nun am 9. Februar 2019 in Kraft. Dieses Datum kann nunmehr in der zitierten Vorschrift aufgenommen werden.

Besonderer Teil

Die Anmerkungen des BAH zum Referentenentwurf werden zur besseren Übersicht nachfolgend in tabellarischer Form vorgenommen. Darüber hinaus nimmt der BAH die Gelegenheit wahr, einen zusätzlichen weiteren Vorschlag zu machen. Dieser erfolgt nach den tabellarischen Ausführungen.

Art. Nr. § Abs.	Kommentar
E.2	<p>Hintergrund: In der Betrachtung des Erfüllungsaufwands für die Wirtschaft wird, entgegen der Betrachtung für die Verwaltung (E.3) nicht die Einführung notwendiger neuer Systeme zur Erfüllung der Vorgaben der EU-Verordnung berücksichtigt. Genauso wie Ethikkommissionen und Bundesoberbehörden müssen die Sponsoren klinischer Prüfungen (kommerziell wie auch nicht-kommerziell) ihre IT-Systeme aufrüsten und anpassen, um die zukünftigen Anforderungen zu erfüllen.</p> <p>Darüber hinaus haben solche Sponsoren, die bislang neben dem elektronischen Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung die Haupt-Dokumentation in Papier einreichen konnten, nun ihre Verfahren und Systeme vollständig auf elektronische Daten umzustellen.</p> <p>Kommentar: Der Erfüllungsaufwand für pharmazeutische Unternehmer zur Umstellung der Verfahren und Systeme fehlt und sollte hier ergänzt werden.</p> <p>Bezüglich der geschätzten Reduktion des Erfüllungsaufwandes um eine Summe von 5.6 Mio. € fehlt die Berechnungsgrundlage in der Begründung. Es sollte hinzugefügt werden, aus wie vielen klinischen Prüfungen sich diese Summe ergibt, ebenso eine Durchschnittssumme pro klinischer Prüfung.</p> <p>Ein dem Kapitel E.3 analoger Erfüllungsaufwand für die Sponsoren klinischer Prüfungen zur Umstellungen und Neuinstallationen fehlt völlig.</p> <p>Änderungsvorschlag: siehe Kommentar</p>
Artikel 1 (Änderung des Arzneimittelgesetzes)	
Art. 1, Nr. 8 - § 41c	<p>Hintergrund: Das über das Verfahren nach § 40 NEU AMG und den darin enthaltenen Geschäftsverteilungsplan eingeführte neue Konzept zur Bewertung und Genehmigung von klinischen Prüfungen erscheint robust und strukturiert. Im Realfall erfordert es jedoch die Bewertung von ca. 5-6 klinischen Prüfungen pro Tag durch dieses Konstrukt zwischen Bundesoberbehörde und jeweils beteiligter Ethikkommission.</p> <p>Kommentar: Die Möglichkeit der alternativen Einrichtung einer Bundes-Ethik-Kommission wird befürwortet.</p>

Art. Nr. § Abs.	Kommentar
<p>Art. 1, Nr. 12 - § 62 Abs. 2, S. 4</p>	<p>Hintergrund:</p> <p>Da Biosimilars und Originalpräparaten ein unterschiedlicher Herstellungsprozess zugrunde liegt, sind die Wirkstoffe biologisch ähnlich, aber nicht identisch und können unterschiedliche Nebenwirkungsprofile aufweisen. Dies ist problematisch, weil einige Biosimilars denselben Wirkstoffnamen haben wie die Originalpräparate, weshalb allein aufgrund dieser Bezeichnung nicht erkennbar ist, ob das Original oder ein Biosimilar verordnet wurde. Da es sich bei Biosimilars um Nachfolgeprodukte handelt, deren vollständige Risiken und Langzeiteffekte sich naturgemäß erst noch unter sog. Real-Life-Bedingungen herausstellen, ist es zum Schutz der Patienten und für die pharmazeutischen Unternehmen essentiell, dass auftretende Nebenwirkungen eindeutig zugeordnet werden können. Nur wenn diese Voraussetzung erfüllt ist, können Therapien patientenindividuell angepasst und Haftungsfragen geklärt werden.</p> <p>Nach Art. 102 e der Richtlinie 2001/83/EG haben die Mitgliedstaaten die korrekte Zuweisung unerwünschter Nebenwirkungen bei allen biologischen Arzneimitteln, die in ihrem Hoheitsgebiet verschrieben, abgegeben oder verkauft werden, sicherzustellen. Dabei ist die eindeutige Zuordnung von Nebenwirkungsmeldungen durch die Angabe des Arzneimittelnamens und der Chargenbezeichnung zu ermöglichen.</p> <p>Kommentar:</p> <p>Diese Zuordnung kann in der Praxis erst erfolgen, wenn zusätzlich zur neuen Verpflichtung der Bundesoberbehörden nach § 62 Abs. 2 S. 4 AMG entsprechende Dokumentationspflichten der Ärzte etabliert werden. Es kann nur zurückverfolgt, zugeordnet und vervollständigt werden, was im Rahmen des Abgabevorgangs auch dokumentiert wurde. Da derzeit keine diesbezüglichen Dokumentationspflichten bestehen, fehlt es der Neuregelung an einer praxistauglichen Umsetzbarkeit. Weil gerade biologische Arzneimittel bei schwerwiegenden Indikationen mit gravierenden Nebenwirkungen einhergehen können, ist es zum Schutz der Patienten essentiell und damit für die staatlichen Aufsichtsbehörden zwingend, die eindeutige Zuordnung zu ermöglichen.</p> <p>Hierzu hat der Gesetzgeber ein funktionierendes Pharmakovigilanzsystem zu etablieren, auf dessen Grundlage neben der Patientensicherheit zur Wahrung der Patientenrechte auch die Geltendmachung und Zuordnung von Haftungsansprüchen ermöglicht werden soll. Beides lässt sich nur erreichen, wenn der Patient darlegen kann, welches Arzneimittel er tatsächlich erhalten und genommen hat.</p>

Art. Nr. § Abs.	Kommentar
	<p>Auch für den pharmazeutischen Unternehmer ist die fehlende Zuweisbarkeit problematisch, da im Falle einer wahlweise oder gar gleichermaßen erfolgenden Inanspruchnahme des Originators oder Biosimilarherstellers ein Haftungsausgleich infolge fehlender Verursachung ausscheidet, wenn diese dem jeweils anderen Hersteller nicht nachgewiesen werden kann.</p> <p>Änderungsvorschlag: Zur Klärung der aufgezeigten Probleme, ist daher die gesetzliche Verpflichtung zur Angabe des Handelsnamens und der Wirkstoffbezeichnung in der Patientenakte und bei der Verschreibung für alle in Deutschland abgegebenen biologischen Arzneimittel zu normieren. Es wird vorgeschlagen, Artikel 1 Nr. 12 b wie folgt zu ändern:</p> <p>§ 62 (2) AMG Die zuständige Bundesoberbehörde stellt durch Anwendung von Methoden zur Informationssammlung und erforderlichenfalls durch Nachverfolgung von Berichten über vermutete Nebenwirkungen sicher, dass alle geeigneten Maßnahmen getroffen werden, um sämtliche biologischen Arzneimittel, die im Geltungsbereich dieses Gesetzes verschrieben, abgegeben oder verkauft werden und über die Verdachtsfälle von Nebenwirkungen berichtet wurden, klar zu identifizieren, wobei der Name des Arzneimittels und die Nummer der HerstellungschARGE genau anzugeben sind angegeben werden sollten. Hierzu hat die Angabe des Handelsnamens und der Wirkstoffbezeichnung in der Patientenakte zu erfolgen.</p> <p>Eine Soll Vorschrift wird der Umsetzungsnotwendigkeit nicht hinreichend gerecht und ist daher in als zwingende Vorschrift zu ändern. Die Ergänzung der Dokumentationspflichten stellt die Rück-verfolgbarkeit und Vervollständigung durch einen Pflicht zum Vermerk in der Patientenakte sicher.</p> <p>§ 2 (1) AMVV Darüber hinaus wird vorgeschlagen, einen Artikel 13 einzufügen, mit dem eine Ergänzung der Arzneimittelverschreibungsverordnung vorgenommen wird:</p> <p>Die Verschreibung muss enthalten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Name, Vorname, Berufsbezeichnung und Anschrift der Praxis oder der Klinik der verschreibenden ärztlichen, tierärztlichen oder zahnärztlichen Person (verschreibende Person) einschließlich einer Telefonnummer zur Kontaktaufnahme, 2. Datum der Ausfertigung,

Art. Nr. § Abs.	Kommentar
	<p>3. Name und Geburtsdatum der Person, für die das Arzneimittel bestimmt ist,</p> <p>4. Bezeichnung des Fertigarzneimittels oder des Wirkstoffes einschließlich der Stärke,</p> <p>4a. bei einem Arzneimittel, das in der Apotheke hergestellt werden soll, die Zusammensetzung nach Art und Menge oder die Bezeichnung des Fertigarzneimittels, von dem Teilmengen abgegeben werden sollen,</p> <p>4b. bei einem biologischen Arzneimittel die Angabe des Handelsnamens und der Wirkstoffbezeichnung einschließlich der Stärke,</p> <p>5. bis 10. [...]</p> <p>Hierdurch wird der verordnende Arzt verpflichtet, bei biologischen Arzneimitteln immer den Handelsnamen anzugeben.</p>
<p>Artikel 2 (Weitere Änderung des Arzneimittelgesetzes)</p>	
<p>Art. 2, Nr. 2 - § 4 AMG</p>	<p>Hintergrund: Die EU-CTR führt europaweit eine neue Hierarchie für Arzneimittelstudien am Menschen ein. Dabei berücksichtigt diese Hierarchie auch die nicht-interventionelle Forschung, obwohl diese im weiteren Verlauf der Verordnung nicht weiter reguliert wird. Die Begriffe „Klinische Studie“ und „Klinische Prüfung“ sind somit, obwohl international bislang so gehandhabt, nicht mehr als synonym zu betrachten, sondern beschreiben unterschiedliche Forschungsprofile bzw. Hierarchie-Ebenen. „Klinische Studie“ steht für die Gesamtheit der Humanforschung, „Klinische Prüfung“ bezeichnet den Teil, der auch über die EU-CTR neu reguliert wird. Zur vollständigen Darstellung dieser Hierarchie müssen alle in der EU-CTR definierten Ebenen auch im AMG eine entsprechende Begriffsbestimmung erhalten bzw. durch Verweis in die EU-CTR definiert werden.</p> <p>Kommentar: Im Regierungsentwurf hat der Gesetzgeber bereits die Begrifflichkeiten der neuen Hierarchie weitestgehend umgesetzt. Dennoch fehlen aus Sicht des BAH noch Begriffe, die in der EU-CTR enthalten sind und auf die verwiesen werden sollte. Gemäß den in den Erwägungsgründen Nr. 3 und Nr. 11 der Verordnung EU-CTR erläuterten erweiterten Konzept des Begriffes „Klinische Prüfung“ müssen im AMG die Begriffsbestimmungen für „Klinische Studie“ (Artikel 2 Abs. 2 Nr. 1; EU-CTR) sowie „minimalinterventionelle klinische Prüfung“ (Artikel 2 Abs. 2 Nr. 3; EU-CTR) ergänzt werden.</p> <p>Änderungsvorschlag:</p>

Art. Nr. § Abs.	Kommentar
	Einfügung zweier weiterer Nummern im § 4 AMG mit Verweisen auf die o.g. Begriffsbestimmungen in der EU-CTR für „klinische Studie“ und „minimalinterventionelle klinische Prüfung“.
Art. 2, Nr. 2 - § 4 Abs. 25	<p>Hintergrund: Mit dem Zweiten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 19. Oktober 2012 wurde im AMG die Person des „Hauptprüfers“ entfernt und stattdessen die eines „Prüfers“ pro Prüfstelle mit alleiniger Verantwortung für die dortige Durchführung der klinische Prüfung und Leiter des sonstigen medizinischen und wissenschaftlichen Teams vor Ort versehen. Ihm zur Seite wurde ein Stellvertreter mit vergleichbaren Qualifikationen gestellt. Dies hatte für Klarheit bei allen Aufgaben und Verfahren gesorgt, die gesetzlich mit der Person des „Prüfers“ in Verbindung stehen. Die EU-CTR führt den Begriff eines „Hauptprüfers“ erneut ein. Die guten Erfahrungen mit der oben beschriebenen Neureglung seit Oktober 2012 sollten nicht durch die vorherige, erwiesenermaßen problematischere, Konstellation ersetzt werden, da dies einen Rückschritt darstellt.</p> <p>Kommentar: Der BAH begrüßt die Absicht des Gesetzgebers, die derzeitige Konstellation von Prüfer und Prüfergruppe möglichst beizubehalten. Zur Anpassung an die Begriffsbestimmungen der EU-CTR (Artikel 2 Abs. 2 Nr. 15 und 16) sollte der Begriff „Prüfteam“ im AMG eingeführt werden und gleichzeitig klargestellt werden, dass der Hauptprüfer der allein verantwortliche Leiter dieses Prüfteams ist. Ferner sollte deutlich werden, dass sich das Prüfteam, außer dem notwendigen Stellvertreter, eben nicht aus einzelnen Prüfern gemäß Artikel 2 Abs. 2 Nr. 15 EU-CTR zusammensetzt, da es sonst zu Konflikten bei der Verantwortungszuweisung kommt.</p> <p>Änderungsvorschlag: Aufnahme einer Begriffsdefinition für „Prüferteam“ für das medizinische Fachpersonal in einem Prüfzentrum mit dem Hinweis auf die Möglichkeit, Prüferaufgaben an qualifizierte Mitglieder des Prüfteams delegieren zu können. Der Leiter eines solchen Prüfteams kann dann als „Hauptprüfer“ bezeichnet werden.</p>
Art. 2, Nr. 2 - § 4	<p>Hintergrund: Die EU-CTR schafft Klarheit bei den in klinischen Prüfungen verwendeten Medikationsformen. Neben den eigentlich zu untersuchenden Testpräparaten kommen andere Medikamente und Substanzen bei einer klinischen Prüfung zum Tragen. Dazu gehören beispielsweise Vergleichspräparate, Placebos, Hilfsmedikation, Notfallmedikation etc. Die Zuordnung dieser Produkte zu definierten Kategorien war bislang in Europa nicht einheitlich geregelt und national unterschiedlich gehandhabt.</p>

Art. Nr. § Abs.	Kommentar
	<p>Besonders angesichts des neuen §10a (Kennzeichnung von Prüf- und Hilfspräparaten) ist es notwendig, eine Begriffsbestimmung für Hilfspräparate im AMG vorzusehen.</p> <p>Kommentar: Fehlende Begriffsbestimmung für „Hilfspräparat“. S.a. Kommentar unten zu Art. 2 Nr. 3 § 10a.</p> <p>Änderungsvorschlag: Verweis auf Art. 2 Abs. 2 Nr. 8 der EU-CTR.</p>
<p>Art. 2, Nr. 3 - § 10a</p>	<p>Kommentar: Der für das AMG neue Begriff „Hilfspräparate“ bedarf einer Definition.</p> <p>Änderungsvorschlag: Übernahme der Definition aus Art. 2 Abs. 2 Nr. 8 der VO 536/2014.</p>

<p>Art. 2, Nr. 10 - § 40 Abs. 3</p>	<p>Hintergrund: Die Beteiligung einer Ethikkommission bei der Bewertung von klinischen Prüfungsvorhaben ist unumgänglich und von besonderer Bedeutung für die Sicherheit und das Wohlergehen der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer (betroffenen Personen). Eine klinische Prüfung sollte deswegen in keinem Fall ohne die Zustimmung einer Ethikkommission begonnen werden dürfen. Eine ausreichende Begründung für eine etwaige Ablehnung durch die Ethikkommission sowie eine klare Verantwortungszuweisung im Klagefalle müssen im Gesetz verankert werden.</p> <p>Kommentar: Gemäß der EU-CTR erteilt die zuständige Behörde im jeweiligen Mitgliedstaat die Genehmigung für eine klinische Prüfung. Dies sollte im Einvernehmen zwischen zuständiger Behörde und Ethikkommission geschehen und bei begründeten Zweifeln entweder durch Auflagen oder durch Ablehnung umgesetzt werden. Die im Regierungsentwurf in § 40 Abs. 3 vorgesehene Bindung einer Bundesoberbehörde an die Bewertung einer Ethikkommission ist aus Sicht des BAH inkonsistent. Sie steht im Widerspruch zu § 41 Abs. 3, der eine „maßgebliche Berücksichtigung“ vorsieht. Im Gegensatz zu § 41 Abs. 3 ist hier darüber hinaus nicht vorgesehen, dass eine negative Bewertung einer Ethikkommission mit schriftlichen Gründen zu erfolgen hat. Schließlich fehlt im weiteren Verfahren, z.B. in einem Klageverfahren, eine entsprechende Verantwortung der Ethikkommission, da die Bundesoberbehörde den anzugreifenden Bescheid erlässt und Klagegegner wäre.</p> <p>Änderungsvorschlag:</p>
--	---

	<p>Ergänzung einer schriftlichen Begründung bei Ablehnung durch eine Ethikkommission durch auf einen Verweis auf § 41 Abs. 1, Streichung der Bindung der Bundesoberbehörde in Absatz 3 an die Bewertung der Ethikkommission und Verantwortungszuweisung für die Ethikkommission im Klagefall. Alternativ, Übernahme der im Referentenentwurf formulierten Absätze 1-5 und 7.</p>
<p>Art. 2, Nr. 10 - § 40 Abs. 5</p>	<p>Hintergrund: Das neue Genehmigungsverfahren erfordert eine möglichst effiziente und zeitsparende Arbeitsweise auf Seiten der gemeinsamen Bewertung durch Bundesoberbehörde und zuständiger Ethikkommission in Deutschland. Sowohl Identifikation als auch Auswahl sollten dabei einheitlichen und transparenten Regelungen folgen. Die im Änderungsgesetz vorgesehenen Regelungen tragen aus Sicht des BAH diesen Konzepten Sorge.</p> <p>Kommentar: Das Prinzip eines Geschäftsverteilungsplans wird befürwortet.</p>
<p>Art. 2, Nr. 10 - § 40 Abs. 6</p>	<p>Hintergrund: Die Gebührenregelung in der EU-CTR beabsichtigt eine Kalkulierbarkeit der Gebühren, gerade bei multinationalen Verfahren, für den Sponsor. Aus diesem Grund sollte eine einheitliche Gebühr pro Mitgliedstaat festgelegt werde.</p> <p>Kommentar: §40 Abs. 6 regelt nun, dass es für Deutschland keine einheitliche Gebühr geben wird. Die Bundesoberbehörde ist durchaus in der Lage ist, eine einheitliche Gebühr zu verlangen. Andererseits darf aber jede Ethikkommission die Gebühren kontrollfrei selber festlegen. Da im Abs. 6 nun vorgesehen ist, die Gebühr in Deutschland als Summe einer festen Position (der Bundesoberbehörde) und einer nicht vorher kalkulierbaren (da aufgrund Verteilungsplan zuvor nicht bekannten) Ethikkommission zu bestimmen, ist diese Position nicht abschätzbar. Der BAH fordert hier eine einheitliche Gebührenregelung für die Beteiligung einer Ethikkommission an einem Genehmigungsverfahren für klinische Prüfungen in Deutschland.</p> <p>Änderungsvorschlag: Streichung des § 40 Abs. 6 im Regierungsentwurf.</p>
<p>Art. 2, Nr. 11 - § 40c Abs. 2</p>	<p>Hintergrund: Die Umsetzung des neuen Genehmigungsverfahrens zu klinischen Prüfungen gemäß EU-CTR sieht auch eine Neuregelung der Zuweisung der zuständigen (bislang „federführenden“) Ethikkommission vor. Diese am jeweiligen Verfahren eingebundene Ethikkommission sollte auch in allen</p>

	<p>Folgeverfahren (Änderungen, Sicherheitsmeldungen etc.) beteiligt sein, da sie bereits mit der sachlichen und fachlichen Bewertung betraut war. Besonders bei der Bewertung von relevanten Sicherheitsmeldungen im Sinne der Patientensicherheit könnte eine Bewertung durch eine andere, bislang mit dem Verfahren nicht betraute, Ethikkommission zu unerwünschten Verzögerungen führen.</p> <p>Kommentar: Bei der Meldung mutmaßlicher unerwarteter schwerwiegender Nebenwirkungen und der jährlichen Berichterstattung durch den Sponsor an die Agentur ist es wichtig, dass Deutschland als berichtgebender oder betroffener Mitgliedstaat für die Bewertung diejenige Ethik-Kommission einbezieht, die möglichst auch den initialen Studienantrag mitbewertet hat und mit den Studieninhalten bereits vertraut ist.</p> <p>Änderungsvorschlag: Der Satz 2 sollte wie folgt lauten: “(2) In dem Bewertungsverfahren nach Artikel 44 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 wird die Bewertung derjenigen zuständigen Ethik-Kommission einbezogen, die auch den ursprünglichen Studienantrag mitbewertet hat.”</p>
<p>Art. 2, Nr. 15 - § 42b Abs. 1</p>	<p>Hintergrund: Gemäß § 42b AMG besteht die Verpflichtung, Ergebnisse bestimmter klinischer Prüfungen in einer Datenbank in Deutschland zu melden. Gleiches schreibt die europäische Gesetzgebung den Sponsoren für die seit 2004 bestehende EU-Datenbank zu klinischen Prüfungen vor. Der BAH hat diese Doppeltübermittlung von Informationen schon immer äußerst kritisch betrachtet und begrüßt an dieser Stelle, dass die nationale Hinterlegung dieser Informationen zugunsten der Verfügbarkeit in einer europäischen Datenbank eingeschränkt wird. Die Ergänzung „in Drittstaaten“ hier würde daher nicht nur zu einer Eingrenzung zur Vermeidung doppelter Berichtsverpflichtungen führen, sondern zu einer vollständigen Änderung des Anwendungsbereichs auf Studien außerhalb von Deutschland und ggf. außerhalb der EU.</p> <p>Kommentar: Der Terminus „in Drittstaaten“ könnte allerdings an dieser Stelle auch dahingehend missverstanden werden, dass auch EU-Mitgliedsländer gemeint sind. In diesem Fall wären die Studienergebnisse im EU- Portal bereits enthalten (d.h. es gäbe eine doppelte Reporting-Verpflichtung).</p> <p>Änderungsvorschlag: In Absatz 1 Satz 1 werden nach den Wörtern „Ergebnisse confirmatorischer klinischer Prüfungen“ die Wörter „aus Staaten außerhalb der EU“ eingefügt.</p>

<p>Art. 2, Nr. 19, a) und b) - § 67 Abs. 6 Satz 7</p>	<p>Hintergrund: Die EU-CTR führt eine klare Abgrenzung von klinischen Prüfungen zu nicht-interventionellen Studien ein, legt aber auch deren Zusammenhang im Rahmen einer definierten Hierarchie dar. Über die europäischen Regelungen zur Pharmakovigilanz sind bereits Vorgaben für eine definierte Gruppe dieser nicht-interventionellen Studien (sogenannte PASS und PAES) gemacht und so auch in das AMG übernommen worden (§§ 63f und 63g AMG). Diese beinhalten auch Begriffsbestimmungen und Meldeverpflichtungen, die aus Sicht des BAH der Harmonisierung bedürfen.</p> <p>Kommentar: In § 67 Abs.1 und 3a erfolgt eine Anpassung an die Melde- und Notifizierungsvorgaben der EU-CTR durch Streichungen von Mitteilungspflichten in diesen Absätzen. Abs. 6 behandelt Mitteilungspflichten für nichtinterventionelle Studien (Anwendungsbeobachtungen). Dort steht in Satz 7 und Satz 8 „Der zuständigen Bundesoberbehörde ist innerhalb eines Jahres nach Abschluss der Datenerfassung bei Untersuchungen mit Arzneimitteln, die zur Anwendung bei Menschen bestimmt sind, ein Abschlussbericht zu übermitteln. § 42b Absatz 3 Satz 1 und 4 gilt entsprechend.“ Damit wäre vorgesehen, dass derartige Informationen für klinische Prüfungen zukünftig ausschließlich über die EU-Datenbank veröffentlicht werden können, für nicht-interventionelle Studien, sogenannte Anwendungsbeobachtungen, aber weiterhin Studienberichte an die Bundesoberbehörden zu übermitteln sind, die dann über ein Internetportal veröffentlicht werden.</p> <p>Änderungsvorschlag: Ein einheitliches Datenformat in Anlehnung an das entsprechende Format für klinische Prüfungen für die elektronische Übermittlung von Informationen gemäß § 67 Abs. 6 Satz 10, sowie ein Hinweis auf die Anwendbarkeit des neuen § 42c „Datenschutz“ sowie die Berücksichtigung der Unkenntlichmachung möglicher Firmengeheimnisse (Commercial Confidential Information, CCI) gemäß der Umsetzung der EMA Policy 0070, sollten auch für Vorgaben zu nichtinterventionellen Studien im Gesetz berücksichtigt werden.</p>
<p>Art. 2 Nr. 21 - § 73 Abs. 2, Nr. 2</p>	<p>Hintergrund: Artikel 2 Abs. 2 Nr. 8 der EU-CTR sieht vor, dass als Hilfspräparate in klinischen Prüfungen auch nicht zugelassene Arzneimittel gemäß Prüfplan eingeführt und verwendet werden dürfen.</p> <p>Kommentar: Der BAH begrüßt diese Vereinfachung, sieht jedoch in diesem Bereich Abstimmungsbedarf zwischen der Bundesoberbehörde, die in diesen Fällen die Einfuhrerlaubnis erteilt und den Landesbehörden. Um Missverständnissen</p>

	<p>vorzubeugen sollte hier der Informationsfluss eindeutig geregelt werden.</p>
<p>Art. 2, Nr. 24 - § 148 Abs. 1 und 2</p>	<p>Hintergrund:</p> <p>Die Übergangsregeln nach erstmaliger Anwendung der EU-CTR sehen vor, dass nach dem Ablauf von 3 Jahren in Europa alle klinischen Prüfungen, auch laufende klinische Prüfungen, nach den neuen Regularien durchzuführen sind. Klinische Prüfungen, deren Genehmigungen vor der erstmaligen Anwendung der EU-CTR beantragt werden, können nur nach den derzeitigen Rahmenbedingungen durchgeführt werden. Wenn sie länger als 3 Jahre dauern, ist offensichtlich eine zwangsweise Umstellung während der laufenden klinischen Prüfung auf die neuen Vorgaben vorgesehen. Dies wird Sponsoren vor teilweise unlösbare Probleme stellen und möglicherweise zum Abbruch von klinischen Prüfungen mit entsprechenden Folgen führen. Sponsoren werden bei solchen Forschungsvorhaben, die drohen in diesen Zeitraum zu fallen, zu der Entscheidung tendieren, diese nicht in der EU durchzuführen.</p> <p>Der BAH sieht hier einen drohenden Nachteil für den Forschungsstandort Europa/Deutschland und würde es sehr begrüßen, wenn sich das BMG auch auf der europäischen Ebene für eine praxisingerechte und praktikable Regelung für solche klinischen Prüfungen innerhalb der Übergangsvorschriften einsetzt.</p> <p>Kommentar: Eine zeitliche Begrenzung der Gültigkeit (drei Jahre) der derzeitigen Gesetzesregelungen für laufende Studien unabhängig von deren Studiendauer stellt für solche Studien ein Problem dar, die länger als diese zeitliche Begrenzung dauern. Eine Umstellung während der Durchführung einer klinischen Prüfung ist nicht durchführbar. Dieses würde in solchen Fällen auf ein Neugenehmigungsverfahren während einer laufenden, bereits genehmigten Studie hinauslaufen.</p> <p>Änderungsvorschlag: Keine zeitliche Begrenzung der Gültigkeit der Übergangsregelung. Alternativ eindeutige Anerkennungsregeln für bestehende Genehmigungen.</p>
<p>Art. 2 Nr. 24 - § 148 Abs. 2 und Art. 4 Nr. 3, 5 und 8</p>	<p>Hintergrund:</p> <p>Die Anpassung des AMG an die EU-CTR erfordert eine vollständige inhaltliche Überarbeitung der relevanten Paragraphen und eine Neufassung der deutschen GCP-Verordnung. Die Inhalte beider Dokumente sollten zum Zeitpunkt der erstmaligen Anwendung der EU-CTR bereits seit längerer Zeit feststehen und bekannt sein, damit sich alle Betroffenen darauf einstellen können. Eine Formulierung in den Übergangsvorschriften des § 148 NEU deutet jedoch an, dass möglicherweise kurz vor der tatsächlichen Anwendung der EU-CTR, die Inhalte der deutschen Gesetzestexte noch überarbeitet werden könnten. Aus Sicht des BAH und im</p>

	<p>Hinblick auf eine notwendige Planungssicherheit von Seiten der Sponsoren wäre eine Klarstellung zur Festschreibung der Gesetzestexte in der Begründung hilfreich.</p> <p>Kommentar: Durch die Formulierungen „...Gesetz und GCP-Verordnung in der jeweils 6 Monate nach der Veröffentlichung geltenden Fassung“ wird angedeutet, dass das aktuelle AMG und die GCP-Verordnung noch für eine Übergangszeit angepasst werden sollen. Hierzu erfolgt keine Erläuterung in der Begründung.</p> <p>Änderungsvorschlag: Eine Erläuterung, sofern vorgesehen, zu Art und Umfang der möglichen Anpassungen der genannten Gesetzestexte in die Begründung aufnehmen.</p>
<p>Art. 4 (Weitere Änderung der AMWHV)</p>	
<p>Art. 4 Nr. 8 - § 44</p>	<p>Hintergrund: Siehe Artikel 2 Nr. 24: Übergangsregelung</p> <p>Kommentar: Eine zeitliche Begrenzung der Gültigkeit (drei Jahre) der derzeitigen Gesetzesregelungen für laufende Studien unabhängig von deren Studiendauer kann für solche Studien nicht funktionieren, die länger als diese zeitliche Begrenzung dauern. Dieses würde in solchen Fällen auf ein Neugenehmigungsverfahren während einer laufenden, bereits genehmigten Studie hinauslaufen.</p> <p>Änderungsvorschlag: Keine zeitliche Begrenzung der Gültigkeit der Übergangsregelung. Oder eindeutige Anerkennungsregeln für bestehende Genehmigungen.</p>
<p>Art. 5 (Änderung der AMRadV)</p>	
<p>Art. 5 Nr. 3 - § 7</p>	<p>Hintergrund: Siehe Artikel 2 Nr. 24</p> <p>Kommentar: Eine zeitliche Begrenzung der Gültigkeit (drei Jahre) der derzeitigen Gesetzesregelungen für laufende Studien unabhängig von deren Studiendauer kann für solche Studien nicht funktionieren, die länger als diese zeitliche Begrenzung dauern. Dieses würde in solchen Fällen auf ein Neugenehmigungsverfahren während einer laufenden, bereits genehmigten Studie hinauslaufen.</p>

	Änderungsvorschlag: Keine zeitliche Begrenzung der Gültigkeit der Übergangsregelung. Oder eindeutige Anerkennungsregeln für bestehende Genehmigungen.
--	--

Zusätzlicher Änderungsvorschlag

Zu: § 63f Absatz 4 Satz 5 und § 67 Absatz 6 Satz 6:

Meldeverpflichtungen für nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfungen und Anwendungsbeobachtungen (AWB)

Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfungen sowie Anwendungsbeobachtungen können, soweit sie wissenschaftlich geplant und sorgfältig durchgeführt wurden, als anderes wissenschaftliches Erkenntnismaterial im Sinne von § 22 Absatz 3 AMG, in die Nutzen/Risiko-Bewertung bekannter Arzneimittel einbezogen werden. Die Verordnung nach § 26 AMG über die Arzneimittel-Prüfrichtlinien führt im 5. Abschnitt Nr. 1 aus, dass neue Untersuchungen nicht zu fordern sind, wenn sich die für eine Beurteilung von Wirksamkeit und Unbedenklichkeit notwendigen Angaben aus dem anderen wissenschaftlichen Erkenntnismaterial, darunter auch Anwendungsbeobachtungen, entnehmen lassen. Gerade der Aspekt der möglichen Untersuchung der Unbedenklichkeit durch sogenannte Anwendungsbeobachtungen oder nichtinterventionelle Prüfungen (§4 Abs. 23 Satz 3 AMG) wurde durch die Aufnahme der sogenannten nicht-interventionellen Unbedenklichkeitsprüfungen in den potentiellen Maßnahmenkatalog der Pharmakovigilanz (§§63f+g AMG) bestätigt.

Nach Ansicht des BAH kann eine nichtinterventionelle Prüfung generell als Quelle von Datenmaterial über bestimmte Patientengruppen, die in klinischen Prüfungen schwerlich zu berücksichtigen sind (beispielsweise Kinder, ältere und/oder multimorbide Patienten, schwangere Frauen, stillende Mütter), herangezogen werden. In solchen Fällen, wie auch bei schwierig zu prüfenden Indikationen (Befindlichkeitsstörungen, seltene Erkrankungen, bestimmte Darreichungsformen bei belegter Wirksamkeit und Unbedenklichkeit für den Wirkstoff), kann aus Sicht des BAH eine nichtinterventionelle Prüfung oder Anwendungsbeobachtung durchaus verwertbare Ergebnisse liefern und damit die Ergebnisse klinischer Prüfungen unterstützend ergänzen.

Trotz der vielfältigen Eingriffe durch den Gesetzgeber und anderer Gremien in die Überwachung der AWBs in Deutschland scheint nach wie vor die Vorstellung zu dominieren, dass ein überwiegender Teil der AWB nicht dem Erkenntnisgewinn, sondern den in § 63f Abs. 3 AMG aufgeführten und dort verbotenen Zielen dienen.

Der BAH begrüßt aus diesem Grund alle Maßnahmen, die einer Verbesserung der Transparenz bei AWB und damit auch gleichzeitig einer Steigerung der Akzeptanz von Daten aus AWBs oder anderen nichtinterventionellen Prüfungen dienen. Die meisten der im Änderungsantrag geforderten Vorgaben werden bereits jetzt erfüllt. So erfolgt bereits seit Inkrafttreten des GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetzes im März 2007 und der damit erfolgten Ergänzung des § 67 Abs. 6 AMG eine elektronische Übermittlung der Informationen über die AWBs, über die teilnehmenden Ärzte, ihren Entschädigungen (falls sie Leistungen zu Lasten der GKV erbringen) sowie gegebenenfalls Kopien der mit den Ärzten geschlossenen Verträge an die benannten Gremien.

Ausnahme für nicht-erstattungsfähige Arzneimittel

Der BAH weist in diesem Zusammenhang darauf hin, dass diese beabsichtigte Überwachung **nicht für nicht-erstattungsfähige Arzneimittel anwendbar** ist, da hier eine postulierte Einflussnahme auf das Verordnungsverhalten des Arztes nicht belegt werden kann. Mangels Erstattungen durch das Gesundheitssystem können entsprechende Daten für die ärztliche Verordnung nicht erhoben werden und die damit **beabsichtigte Überwachung postulierter Beeinflussungen des ärztlichen Verschreibungsverhaltens ist somit nicht durchführbar.**

Der BAH schlägt aus diesem Grund vor:

§ 63f Absatz 4 Satz 5 wie folgt zu formulieren:

„**Bei nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsprüfungen mit erstattungsfähigen Arzneimitteln** sind innerhalb eines Jahres nach Abschluss der Datenerfassung unter Angabe der insgesamt beteiligten Ärzte die Anzahl der jeweils und insgesamt beteiligten Patienten und Art und Höhe der jeweils und insgesamt geleisteten Entschädigungen zu übermitteln.“

§ 67 Absatz 6 Satz 6 wie folgt zu formulieren:

„**Bei Anwendungsbeobachtungen mit erstattungsfähigen Arzneimitteln** sind innerhalb eines Jahres nach Abschluss der Datenerfassung unter Angabe der insgesamt beteiligten Ärzte die Anzahl der jeweils und insgesamt beteiligten Patienten und Art und Höhe der jeweils und insgesamt geleisteten Entschädigungen zu übermitteln.“

Gleichzeitig stellt die Erzeugung und Übermittlung der geforderten zusätzlichen Daten einen erheblichen Arbeitsaufwand dar, sowohl für denjenigen, der Untersuchungen nach § 63f oder §67 Abs. 6 AMG durchführt, als auch für die als Empfänger benannten Stellen, die die beschriebenen Erhebungen und Auswertungen durchführen werden.

04. Mai 2016

Fr/Schm