

BIO DEUTSCHLAND

Stellungnahme der BIO Deutschland

zum

**Referentenentwurf eines Vierten Gesetzes zur Änderung
arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften**

vorgelegt am 11. Januar 2016

auf Anfrage des

Bundesministeriums für Gesundheit (BMG)

vom 27. November 2015

1. Zusammenfassung

Der Wirtschaftsverband der Biotechnologiebranche, die Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland), begrüßt ausdrücklich die Idee eine klinische Prüfung in der gesamten EU mit nur einer Genehmigung durchführen zu können.

Einfache und klare Verfahren sowie die Einrichtung und Nutzung eines EU-Portals für die Anmeldung und Information unter Einsatz der heutigen technischen Möglichkeiten haben das Potential wesentliche Erleichterungen herbeizuführen. Dadurch können die Ziele des Verordnungsvorschlages ebenso wie eine Förderung der Forschung in kleinen und mittleren Unternehmen (KMU) durch einfacheren und kostengünstigeren Zugang erreicht werden. Die Umsetzung ist mit dem vorgelegten Referentenentwurf zum vierten Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 27.11.2015 (nachfolgend RefE) überwiegend gelungen. Verbesserungsbedarf sieht BIO Deutschland bei folgenden Punkten und fordert:

- § 10a Abs. 2 AMG-RefE so zu fassen, dass auch eine Kennzeichnung bei multizentrische klinische Studien in Ländern mit drei unterschiedlichen Landessprachen in den jeweiligen Sprachen möglich ist
- parallel zu der Regelung in § 40 Abs. 6 AMG-RefE für klinischen Prüfungen mit dem Einsatz von Röntgenstrahlen oder radioaktiven Stoffen ein vergleichbares Verfahren für das Einbinden der Genehmigung des Bundesamtes für Strahlenschutz einzuführen
- an geeigneter Stelle den Begriff „Drittstaat“ klarzustellen
- von der Möglichkeit des Art. 74 Abs. 2 EU-VO Gebrauch zu machen, die nationale Regelungen erlaubt, um bei nationalen klinischen Prüfungen bzw. national und in Drittstaaten durchgeführten klinischen Prüfungen statt eines Sponsors oder Sponsorvertreters einen Ansprechpartner in der EU zuzulassen
- für die Einwilligung bei klinischen Prüfungen mit Minderjährigen klarzustellen, dass die schriftliche Einwilligung nach Aufklärung eines einzelnen gesetzlichen Vertreters des Minderjährigen (i.d.R. ein Elternteil) ausreicht
- registrierten Ethik-Kommissionen anzuhalten, ihre Vorgaben/Verfahrensanweisungen für die Prüfung zu veröffentlichen
- den aus der Begründung ersichtlichen Grund für die Bildung einer Bundes-Ethik-Kommission im Gesetzestext des § 42 AMG-RefE zu verankern
- § 96 Nr. 21 Buchstabe a und d sowie § 97 Abs. 2d AMG-RefE konkreter zu fassen
- die starre Drei-Jahres-Regelung in § 148 AMG-RefE zu flexibilisieren und
- die Umsetzung der Regelung zur Nachverfolgung in § 62 Abs. 2 AMG-RefE stringenter und ausgerichtet an Art. 102 Buchstabe e der EU-Richtlinie 2001/83/EG auszugestalten.

2. Einleitung

Mit 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 (nachfolgend EU-VO) soll Europa als interessanter Standort für klinische Prüfungen etabliert werden, vor dem Hintergrund, dass die Anmeldungen für klinische Prüfungen in den letzten Jahren zurückgegangen sind. Dazu wird ein flexibles und effizientes Verfahren geschaffen werden, das auf den Erfahrungen mit der Richtlinie 2001/20/EG aufbaut. Verzögerungen aus verwaltungstechnischen Gründen sollen minimiert werden und die Fristen für die Bewertung des Antrages so ausgestaltet sein, dass das Dossier geprüft werden kann und trotzdem ein rascher Zugang zu innovativen Behandlungen sichergestellt ist. Diese Absichten unterstützt BIO Deutschland ausdrücklich.

Einfache und klare Verfahren sowie die Einrichtung und Nutzung eines internetbasierten EU-Portals für die Anmeldung und Weiterleitung von Informationen unter Nutzung der heutigen technischen Möglichkeiten haben das Potential, wesentliche Erleichterungen herbeizuführen. Dadurch können die Ziele der EU-Verordnung ebenso wie eine Förderung der Forschung in kleinen und mittleren Unternehmen (KMU) durch einfacheren und kostengünstigeren Zugang erreicht werden.

Der Anteil kontinuierlicher Forschung in KMU ist ein wichtiger Indikator für die Zukunftsfähigkeit einer Volkswirtschaft. Denn forschende KMU verankern Innovationen in der Volkswirtschaft und in der Breite und tragen zur standortgebundenen Wertschöpfung bei. Die deutschen Biotechnologie-Unternehmen sind in der Arzneimittelforschung im europäischen Vergleich stark aufgestellt. Sie erfüllen u. a. die Funktion des Technologietransfers von der Wissenschaft in die Industrie. Umso weiter sie also ihre Forschung vorantreiben umso wahrscheinlicher wird es, dass die erforschten Produkte Marktreife erlangen und den Patientinnen und Patienten zu Verfügung stehen.

3. Würdigung des Referentenentwurfes für ein Viertes Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften

Mit dem Referentenentwurf zum vierten Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 27.11.2015 (nachfolgend RefE) sollen insbesondere die Änderungen im AMG und der GCP-Verordnung vorgenommen werden, die aufgrund der EU-VO notwendig sind. Im Folgenden gibt BIO Deutschland zunächst allgemeine Einschätzungen zu den im RefE vorgeschlagenen Änderungen, bevor einzelne Änderungen aus Sicht der innovativen mittelständischen Biotechunternehmen bewertet werden.

Insgesamt ist der RefE sehr ausgewogen. In einzelnen Fällen hat der Gesetzgeber von den in der EU-VO enthaltenen Möglichkeiten für nationale Sonderregelungen Gebrauch gemacht. Gerade die kleinen und mittleren forschenden Unternehmen, die in europaweiten Forschungs- und Entwicklungsprojekten involviert sind, profitieren von harmonisierten Regelungen. Insofern ist jeder nationale Sonderweg eine zusätzliche Hürde, die nur aus Gründen der Sicherheit für die Patientinnen und Patienten als nützlich bewertet werden kann. Gerade die Freigabe von Chargen nach § 32 Abs. 1 S. 1 AMG (Artikel 2 Nr. 7 RefE – Änderung des § 34 AMG Information der Öffentlichkeit) erzeugt einen zusätzlichen Zwischenschritt, insbesondere, wenn er zu Verzögerungen führt.

Im RefE ist in der Begründung (besonderer Teil) zu § 40c AMG-RefE eine Begründung für Absatz 3 eingefügt. § 40c AMG-RefE hat allerdings nur zwei Absätze, so dass hier wohl ein redaktionelles Versehen vorliegt.

3.1 Art. 1 Nr. 3 RefE - § 10a Kennzeichnung von Prüf – und Hilfspräparaten

Der neu eingefügte § 10a AMG-RefE macht von Art. 69 EG-VO Gebrauch, der den Mitgliedsstaaten die Sprachregelung für die Kennzeichnung von Prüf- und Hilfspräparaten überlässt.

BIO Deutschland begrüßt insbesondere, dass eine weitere Sprache bei der Kennzeichnung möglich ist (§ 10a Abs. 2 AMG-RefE). Nach dem Wortlaut der Vorschrift kann dies aber missverstanden werden, dass neben der verpflichtenden Kennzeichnung in Deutsch (§ 10a Abs. 1 AMG-RefE) nur eine weitere Sprache erlaubt ist. Bei multizentrischen klinischen Prüfungen in Ländern mit mehr als zwei unterschiedlichen Sprachen wäre es hilfreich, wenn die Kennzeichnung in allen Landessprachen möglich wäre. BIO Deutschland empfiehlt daher, § 10a Abs. 2 AMG-RefE wie folgt zu fassen:

„(2) Angaben können zusätzlich in anderen Sprachen wiedergegeben werden. Sie müssen in allen Sprachversionen inhaltsgleich sein.“

3.2 Artikel 1 Nr. 9 RefE - § 40 AMG Verfahren zur Genehmigung einer klinischen Prüfung

Mit der Neufassung des § 40 Arzneimittelgesetz in der Fassung des RefE (AMG-RefE) wird das in der EU-VO geregelte Verfahren zur Genehmigung klinischer Prüfungen konkretisiert. In § 40 Abs. 6 AMG-RefE ist die Konzentrationswirkung der Genehmigung der Bundesoberbehörde für klinische Prüfungen mit gentechnisch veränderten Prüfpräparaten oder Kombinationen mit/aus solchen geregelt. Dabei wird von der Genehmigung für die klinische Prüfung die Genehmigung zur Freisetzung gentechnisch veränderter Organismen umfasst.

BIO Deutschland begrüßt dabei ausdrücklich, dass keine weitere Hürde durch eventuelle weitere Genehmigungserfordernisse geschaffen wurde und stattdessen bei klinischen Prüfungen mit einem gentechnisch veränderten Organismus die zuständige Bundesoberbehörde das Benehmen des Bundesamtes für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit herstellt.

BIO Deutschland fordert, dass parallel zu dieser Regelung, bei klinischen Prüfungen mit dem Einsatz von Röntgenstrahlen oder radioaktiven Stoffen ein vergleichbares Verfahren für das Einbinden der Genehmigung des Bundesamtes für Strahlenschutz eingeführt wird. Es ist nicht nachvollziehbar, warum eine sinnvolle Kombination der Genehmigungsverfahren für klinische Prüfungen und der strahlenschutzrechtlichen Genehmigung nicht möglich ist. Aufgrund der Verzögerungen bei der Genehmigung von studienbedingten Anwendungen von Röntgenstrahlen und radioaktiven Stoffen führen viele Sponsoren Studien mit derartigen Anwendungen nicht in Deutschland durch. Das führt zu einer Schwächung des Standorts Deutschland für klinische Studien und es führt dazu, dass deutsche Patienten vor allem im onkologischen Bereich keinen Zugang zu neuartigen Arzneimitteln haben, die sich noch in der Erprobung befinden. Durch die Einbeziehung der Genehmigung durch das Bundesamt für Strahlenschutz in die Genehmigung der klinischen Prüfung würde die Durchführung solcher klinischer Prüfungen in Deutschland erheblich erleichtert.

In § 40 Abs. 4 Satz 2 AMG-RefE wird festgehalten, dass die zuständige Bundesoberbehörde die Stellungnahme der Etik-Kommission maßgeblich zu berücksichtigen hat. Aus der Begründung wird ersichtlich, dass ein Abweichen nur im Ausnahmefall vorgesehen ist. Um ein Abstimmen im Verfahren zu ermöglichen, sollte in den Verfahrensordnung der Etik-Kommissionen (vgl. § 41a AMG-RefE) sichergestellt werden, dass die Bundesoberbehörde und die Ethik-Kommissionen vor Entscheidung der letzteren die Möglichkeit zur Konsultation haben.

3.4 Artikel 1 Nr. 9 RefE - § 40a AMG Voraussetzung für die klinische Prüfung

In § 40a AMG-RefE werden über die in der EU-VO geltenden Regelungen hinausgehende nationale Sonderregelungen für klinische Prüfungen geschaffen. § 40a Nr. 1 AMG-RefE legt dabei fest, dass bei rein nationalen sowie bei national und in Drittstaaten durchgeführten klinischen Prüfungen ein Sponsor oder Sponsorvertreter mit Sitz in einem Mitgliedsland der EU oder einem Vertragsstaat des Europäischen Wirtschaftsraums vorhanden sein muss.

Zunächst weist BIO Deutschland darauf hin, dass eine Definition des „Drittstaates“ nicht ersichtlich ist. Die amtliche Übersetzung der EU-VO nutzt die Begriffe „Drittstaat“ und „Drittland“. Aus welchem Grund dies erfolgt und/oder ob eine Differenzierung zwischen den Begriffen besteht, ist nicht ersichtlich, weil auch die EU-VO keine Definition trifft. Es wird empfohlen, an geeigneter Stelle den Begriff „Drittstaat“ klarzustellen.

Im Weiteren weist BIO Deutschland darauf hin, dass Art. 74 Abs. 2 EU-VO nationale Regelungen erlaubt, die bei nationalen klinischen Prüfungen bzw. national und in Drittstaaten durchgeführten klinischen Prüfungen statt eines Sponsors oder Sponsorvertreters einen Ansprechpartner in der EU zulassen. Diese Option findet bisher im RefE keinen Niederschlag, sie wäre aber aus Sicht von BIO Deutschland wünschenswert.

Dies wäre vor allem für die forschenden kleinen und mittelständigen Biotechunternehmen und in diesem Bereich aktiven Dienstleister interessant. Speziell bei klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln für neuartige Therapien (ATMP) könnte Deutschland dadurch seine Attraktivität als Studienstandort ausbauen.

Obwohl sich bei diesem Punkt rein vom Wortlaut gegenüber der alten Gesetzgebung nichts zu ändern scheint, lässt die Erfahrung der Mitglieder von BIO Deutschland, die klinischen Prüfungen nichteuropäischer Sponsoren betreuen, befürchten, dass es effektiv insgesamt zu einer erheblichen Erhöhung des Aufwands und der Kosten von nicht EU-Sponsoren kommen wird. Damit würden genau die forschenden KMU gehindert, weil die Kosten und der Aufwand für Sponsorvertreter, die die gesamten Unterlagen des Sponsors der Prüfung selbst noch einmal vorhalten müssen und sämtliche Rechts- und Prüfpflichten des Sponsors ebenfalls übernehmen, nicht mehr geleistet werden könnte.

In Zukunft wird gemäß Art. 74 EU-VO nur noch in denjenigen Fällen ein Ansprechpartner des Sponsors ausreichen, in denen die klinische Prüfung ausschließlich in solchen Ländern durchgeführt wird, die nicht das Vorhandensein eines Sponsor-Vertreters fordern, also von der Möglichkeit des Art. 74 Abs. 2 EU-VO Gebrauch gemacht haben. Sollte Deutschland von der Möglichkeit, nur einen Ansprechpartner des Sponsors zu fordern, keinen Gebrauch machen, müsste auch der in einem solchen Mitgliedsstaat ansässige Ansprechpartner die Pflichten eines Sponsorvertreters übernehmen, falls die klinische Prüfung in Deutschland stattfindet. In der Folge würden sich der Aufwand und die Kosten von klinischen Prüfungen nichteuropäischer Sponsoren in der EU gegenüber der heutigen Situation faktisch erhöhen, was wahrscheinlich dazu führen wird, dass solche Sponsoren ihre klinischen Prüfungen in der EU nur noch in denjenigen Ländern durchführen werden, in denen ein Ansprechpartner des Sponsors genügt. Diese Länder hätten im Wettbewerb um klinische Prüfungen eindeutig einen Vorteil. Auch die sehr gute Qualität der klinischen Prüfungen in Deutschland könnte diesen zusätzlichen Aufwand und die zusätzlichen Kosten nicht aufwiegen. Zum einen müsste der Sponsorvertreter einige Aufgaben, die der Sponsor bereits erledigt hat, erneut durchführen. Ein Beispiel von sehr vielen wäre die Kontrolle des Prüfplans. Diese zusätzliche Kontrolle müsste der Sponsor nicht nur bezahlen (obwohl er die Aufgabe selber schon erledigt hat), er müsste auch auf das Kontroll-Ergebnis seines Vertreters warten, er müsste Zeit

aufwenden, um die Kontroll-Ergebnisse mit seinem Vertreter zu diskutieren und er müsste es sich gefallen lassen, dass sein Vertreter den Prüfplan in einer Weise verändert, die ihm u. U. nicht gefällt. Diese Kontrollen betreffen nicht nur den Prüfplan, sondern auch die Auswahl der *Clinical Research Organisations* (CROs), die Formulierung von Verträgen, die Durchsicht von Monitor-Berichten, kritische Entscheidungen des Sponsors während des Verlaufs der Prüfung und vieles mehr. Es gibt nur sehr wenige Sponsoren auf der Welt, die solche Eingriffe in ihre klinischen Prüfungen akzeptieren werden. Die deutschen Behörden erwarten aber genau das von einem Sponsor-Vertreter.

Andererseits stehen den zusätzlichen Aufwand und Kosten kein wirklicher Mehrwert für Patientinnen und Patienten oder die wissenschaftlichen Ergebnisse der klinischen Prüfung gegenüber. Unter Zuhilfenahme der leicht verfügbaren Online-Technologien können Unterlagen, Nachweise und Zertifikate, die der Sponsor vorhalten muss, innerhalb von 24 Stunden auch durch einen Ansprechpartner des Sponsors verfügbar gemacht werden. Dadurch kann ein Sponsor außerhalb der EU auch über seinen Ansprechpartner durch die Behörden in einer Weise kontrolliert werden, die mit der Kontrolle eines Sponsors in der EU vergleichbar ist. Wenn Deutschland statt eines Sponsorvertreters einen Ansprechpartner zuließe, würde dies die Attraktivität Deutschlands als Studienstandort nicht gefährden.

3.5 Artikel 1 Nr. 9 RefE - § 40b AMG Besondere Voraussetzungen für die Einwilligung

§ 40b AMG-RefE enthält ergänzende Vorgaben für die Einwilligung. In § 40 Abs. 3 AMG-RefE werden im Rahmen des Art. 20 Abs. 8 EU-VO Regelungen zu den Anforderungen bei der Einwilligung für klinische Prüfungen mit Minderjährigen getroffen.

Für die Einwilligung bei klinischen Prüfungen mit Minderjährigen sollte klargestellt werden, dass die schriftliche Einwilligung nach Aufklärung eines einzelnen gesetzlichen Vertreters des Minderjährigen (i.d.R. ein Elternteil) ausreicht. Der Wortlaut des Art. 29 EU-VO legt dieses Verständnis nahe, da er konsequent von „dem Vertreter“ spricht. In der Praxis wird in Deutschland erwartet, dass beide Elternteile durch den Prüfer aufgeklärt werden und ihre schriftliche Einwilligung geben müssen. Das führt bei den Eltern der Patienten und den Ärzten zu einem erheblichen Mehraufwand, denn es ist meistens nicht möglich, dass beide Eltern beim Aufklärungsgespräch anwesend sind. Oft muss dann der Elternteil, der beim ersten Gespräch nicht aufgeklärt wurde, in einem gesonderten Gespräch aufgeklärt zu werden. Nicht selten nehmen die Eltern Urlaub, um dies koordinieren zu können. Oftmals ist den Eltern dieser Aufwand zu viel, sie entscheiden sich dann einfach dafür, dass ihr Kind an der klinischen Prüfung nicht teilnimmt. In anderen Mitgliedstaaten der EU ist nur die Aufklärung und Einwilligung eines Elternteils erforderlich, ohne dass dadurch die Rechte der Minderjährigen unakzeptabel eingeschränkt werden.

3.6 Artikel 1 Nr. 9 RefE - § 41 AMG Registrierungsverfahren für Ethik-Kommissionen

In § 41 AMG-RefE wird das Verfahren für die Registrierung der Ethik-Kommission in Deutschland geregelt.

BIO Deutschland schlägt vor, dass die registrierten Ethik-Kommissionen ihre Vorgaben für die Prüfung veröffentlichen. Die aktuelle Fassung der Deklaration von Helsinki fordert, dass die Funktionsweise der Ethik-Kommission transparent sein soll. Die ICH GCP legt in Abschnitt 3.4 fest: „*The IRB/IEC may be asked by investigators, sponsors or regulatory authorities to provide its written procedures and membership lists.*“

Ethik-Kommissionen spielen bei der Beurteilung von klinischen Prüfungen eine wichtige Rolle, deshalb haben die Öffentlichkeit und insbesondere die Patienten ein Recht darauf, zu erfahren, unter welchen Bedingungen und mit welchen Verfahren die registrierten Ethik-Kommissionen Anträge auf klinische Prüfungen begutachten.

Weiterhin sollte festgelegt werden, dass die Ethik-Kommissionen regelmäßig von den Länderbehörden inspiert werden. Es ist unverständlich, dass Ethik-Kommissionen in Deutschland bisher nicht kontrolliert werden. In anderen Ländern ist das durchaus üblich, z.B. in Österreich.

3.7 Artikel 1 Nr. 9 RefE - § 42 AMG Ermächtigung

§ 42 AMG-RefE sieht die Ermächtigung vor, eine Bundes-Ethik-Kommission zu schaffen, die bei den zuständigen Bundesoberbehörden angesiedelt ist.

BIO Deutschland regt zunächst die Klarstellung an, ob es sich um eine Ethik-Kommission mit zwei Niederlassungen handelt (da bei beiden Bundesoberbehörden eingerichtet) oder um zwei Kommissionen.

Ferner regt BIO Deutschland an, den aus der Begründung ersichtlichen Grund für die Bildung einer Bundes-Ethik-Kommission im Gesetzestext zu verankern. Ausweislich der Begründung ist die Bildung der Bundes-Ethik-Kommission für den Fall vorgesehen, dass nicht ausreichend nach Landesrecht gebildete Ethik-Kommissionen registriert sind. Nach dem Wortlaut des § 42 AMG-RefE kann das Bundesministerium die Bundes-Ethik-Kommission jederzeit, auch ohne Anlass oder Erforderlichkeit einrichten. Sollte dies gewollt sein, regt BIO Deutschland an, die Begründung anzupassen.

3.8 Artikel 1 Nr. 10 - § 42b AMG Veröffentlichung der Ergebnisse klinischer Prüfungen

Die Neufassung des § 42b AMG-RefE beschränkt sich auf die Vorgaben für die Veröffentlichung der Ergebnisse klinischer Prüfungen, die in Drittstaaten durchgeführt wurden.

BIO Deutschland regt insoweit an, den Begriff „Drittstaat“ zu definieren (dazu bereits oben 3.3).

3.9 Artikel 1 Nr. 15 RefE - § 96 Nr. 21 Buchstabe a AMG Strafvorschriften

In § 96 AMG-RefE werden die Strafvorschriften geregelt. Dabei regelt die Neufassung des § 96 Nr. 21 Buchstabe a AMG-RefE, dass das unrichtige oder unvollständige Vorlegen von pharmakologisch-toxischen Untersuchungen als Vergehen mit Geldstrafe oder Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr bestraft wird.

BIO Deutschland fordert, die Regelung zu präzisieren. In diesem Zusammenhang ist nicht klar, wo die strafrechtlich relevante Grenze zwischen „vollständig“ und „unvollständig“ verläuft. Die Unterlagen zu pharmakologisch-toxikologischen Untersuchungen werden in den meisten Fällen summarisch und damit unvollständig sein. Der Sponsor wird nicht die vollständigen Berichte über die Tierversuche vorlegen, sondern nur die relevanten Befunde zusammenfassend beschreiben. Die Behörden fordern in den meisten Fällen nur solche Zusammenfassungen und keine vollständigen Berichte.

Unter Strafandrohung sollte gestellt werden, wenn eine vorsätzliche Verschleierung vorliegt. Z. B. wenn Unterlagen vorgelegt werden, die Erkenntnisse des Sponsors nicht wiedergeben, die für die Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels relevant sind.

3.10 Artikel 1 Nr. 15 RefE - § 96 Nr. 21 Buchstabe d AMG Strafvorschriften

Gemäß § 96 Nr. 21 Buchstabe d AMG-RefE wird als Vergehen mit Geldstrafe oder Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr bestraft, wer in einer nicht Art. 50 EU-VO entsprechenden Einrichtung eine klinische Prüfung durchführt.

Art. 50 EU-VO hält insoweit fest, dass Einrichtungen, in denen eine klinische Prüfung durchgeführt werden sollen, für die Durchführung einer klinischen Prüfung gemäß dieser Verordnung geeignet sein müssen. Dabei eröffnet die „Eignung“ einen weiten Ermessensspielraum.

Die Forderung von Art. 50 EU-VO ist an sich vernünftig und nicht neu. Sie klingt z. B. in Abschnitt 5.6.1 von ICH GCP an, wo es heißt: *“The sponsor is responsible for selecting the investigator(s)/institution(s). Each investigator should be qualified by training and experience and should have adequate resources (see 4.1, 4.2) to properly conduct the trial for which the investigator is selected.”*

Zum einen ist nicht klar, ab wann eine Einrichtung als ungeeignet gilt. Wenn z. B. für die Lagerung von Blutproben eine -70°C Tiefkühltruhe erforderlich ist, diese aber ausfällt und für einige Zeit nicht ersetzt wird: Ist dann die Einrichtung bereits ungeeignet genug, um dem Sponsor eine Strafanzeige zukommen zu lassen? Zum zweiten muss ein Sponsor davon ausgehen, dass er sich bei jeder größeren klinischen Prüfung wahrscheinlich strafbar machen würde: In Art 47 EU-VO ist festgelegt, dass Sponsor und Prüfer der ICH GCP folgen müssen. Dort finden sich die folgenden Forderungen:

“4.2.2 The investigator should have sufficient time to properly conduct and complete the trial within the agreed trial period.

4.2.3 The investigator should have available an adequate number of qualified staff and adequate facilities for the foreseen duration of the trial to conduct the trial properly and safely.”

Wenn sich im Laufe der klinischen Prüfung herausstellt, dass der Prüfer doch nicht genügend Zeit für die klinische Prüfung hat oder wenn unerwartet zu wenig qualifiziertes Personal am Zentrum vorhanden ist – und durch die große Fluktuation von Personal an Universitätskliniken kommt das nicht selten vor – ist das nicht nur eine problematische Situation, die der Sponsor lösen muss, sondern kann u. U. eine Straftat darstellen. Und dies unabhängig davon, ob tatsächlich Patienten gefährdet werden. Diese Einstufung ist unangemessen. Für jeden Sponsor stellt sich die Frage, warum er eigentlich eine klinische Prüfung in Deutschland durchführen soll, wenn ihm dort für Vorfälle eine strafrechtliche Verfolgung droht, für die ihm in anderen Ländern nur ein *major finding* bei einer Inspektion vermerkt würde.

Zum Dritten erschwert die Strafbarkeit auch die Zusammenarbeit des Sponsors mit Behörden und Ethik-Kommissionen zur Lösung von Problemen. Es ist z.B. nicht so selten, dass die Verträge der Hauptprüfer an großen Kliniken aus politischen Gründen plötzlich beendet werden, ohne dass der Sponsor rechtzeitig davon erfährt oder ausreichend Zeit hat, sich um einen Ersatz zu kümmern. Bisher kann der Sponsor dieses Problem ziemlich unbefangen mit der Ethik-Kommission besprechen. Wenn die Ungeeignetheit der Prüfeinrichtung zukünftig als Straftat qualifiziert wird, ist dies nicht mehr ohne weiteres möglich, denn der Sponsor müsste mit einer Anzeige der Ethik-Kommission bei der Staatsanwaltschaft rechnen und die Ethik-Kommission sähe sich dem Vorwurf der Mittäterschaft ausgesetzt, falls sie eine pragmatische Übergangslösung billigt, bei der es vorübergehend keinen Hauptprüfer gibt.

3.11 Artikel 1 Nr. 16 RefE - § 97 Abs. 2d AMG Bußgeldvorschriften

§ 97 Abs. 2d Nr. 3 AMG-RefE regelt die Ordnungswidrigkeit der unrichtigen, unvollständigen oder nicht rechtzeitigen Übermittlung von Dokumenten.

BIO Deutschland fordert insoweit Klarstellung des Begriffs „unvollständig“ (entsprechend 3.9 oben). Es ist nicht klar, wo die Grenze zwischen „vollständig“ und „unvollständig“ verläuft. Einige der genannten Meldungen und Berichte enthalten normalerweise Zusammenfassungen von Erkenntnissen. Sie werden deshalb gegenüber einer absolut ausführlichen Darstellung immer unvollständig sein. Das bedeutet, dass der Sponsor ständig Ordnungswidrigkeiten begeht. Bußgeldbewehrt sollte nur sein, wenn Berichte vorgelegt werden, die Erkenntnisse des Sponsors nicht wiedergeben, die für die Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels relevant sind. Der Text sollte entsprechend formuliert werden.

3.12 Artikel 1 Nr. 17 RefE - § 148 AMG Übergangsvorschriften

§ 148 AMG-RefE regelt den Übergang. Dabei ist in § 148 Abs. 1 AMG-RefE eine Fortgeltung des alten Rechts für drei Jahre vorgesehen, wenn der Antrag innerhalb von sechs Monaten nach offizieller Mitteilung der Fertigstellung des EU-Portals und der Datenbank gestellt wird. Bei einem Antrag zwischen sechs und 18 Monaten nach offizieller Mitteilung besteht die Option, die klinische Prüfung nach altem oder neuem Recht zu beginnen (Absatz 2) - das alte Recht gilt hier ebenfalls drei Jahre fort.

BIO Deutschland fordert, für die starre Drei-Jahres-Regelung Ausnahmen im Einzelfall zuzulassen. Die Fortgeltung des alten Rechts für drei Jahre ist für Fälle nicht ausreichend, wenn die klinische Prüfung selbst oder z. B. aufgrund gesetzlicher Vorgaben Nachbeobachtungszeiten bestehen, die nicht innerhalb dieser Zeit erfolgen können.

Es wird zahlreiche klinische Prüfungen geben, die nach der aktuellen Fassung des AMG genehmigt werden und die auch drei Jahre nach Veröffentlichung der Mitteilung der Europäischen Kommission über die Funktionsfähigkeit des EU-Portals und der Datenbank noch nicht beendet sind. Das werden z.B. onkologische Prüfungen mit Nachbeobachtungszeiten von fünf Jahren sein. Um für diese Prüfungen Rechtssicherheit zu schaffen, sollte klargestellt werden, dass die Genehmigung nach dem AMG und der GCP-Verordnung in der Fassung zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Mitteilung der Europäischen Kommission über die Funktionsfähigkeit des EU-Portals und der Datenbank auch drei Jahre später noch gültig ist. BIO Deutschland regt an, dass auch festgelegt wird, dass AMG und der GCP-Verordnung in der Fassung zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Mitteilung der Europäischen Kommission über die Funktionsfähigkeit des EU-Portals und der Datenbank über diese drei Jahre hinaus gültig sind, wenn es EU-Portals und Datenbank nicht erlauben, für laufende klinische Prüfungen nach altem Recht mit ihnen zu interagieren, um die Regeln der EU-VO zu erfüllen.

3.13 Artikel 2 Nr. 10 RefE - § 62 Abs. 2 AMG Organisation des Pharmakovigilanz-Systems der zuständigen Bundesoberbehörde

Die Ergänzung des § 62 Abs. 2 AMG-RefE soll sicherstellen, dass eine eindeutige Identifizierung von biologischen Arzneimitteln sowie deren Verdachtsfälle bzgl. Nebenwirkungen gewährleistet ist. Zur Umsetzung dieser Anforderungen fügt der Referentenentwurf den Wortlaut des Art. 102 Buchstabe e der Richtlinie 2001/83/EG als neuen Satz 4 in § 62 Abs. 2 AMG-RefE ein und überträgt der zuständigen Bundesoberbehörde die Aufgabe, bei biologischen Arzneimitteln die klare Zuordnung von Nebenwirkungen zu gewährleisten. Hierzu ist der Entwurfsbegründung zu entnehmen, dass § 62 Abs. 2 AMG-RefE der Klarstellung des gesetzlichen Auftrags der zuständigen Bundesoberbehörde dienen soll und diese in Fällen nicht vollständiger Nebenwirkungsmeldungen bei biologischen Arzneimitteln geeignete Maßnahmen zu treffen und sich um eine Komplettierung der Meldung zu bemühen haben.

BIO DEUTSCHLAND

BIO Deutschland fordert die Umsetzung der Regelung zur Nachverfolgung stringenter und ausgerichtet an Art. 102 Buchstabe e der EU-Richtlinie 2001/83/EG (nachfolgend RL 2001/83/EG) auszugestalten.

Die zuständige Bundesoberbehörde kann erst dann richtig zuordnen, wenn die Ursache - sprich die Dokumentation und Verschreibung des Arztes mit dem Markennamen - entsprechend gegeben ist. Dieser Gedanke muss sowohl Eingang in § 62 Abs. 2 AMG-RefE wie auch in die Begründung finden.

Weil Biosimilars und Originalpräparate einem unterschiedlichen Herstellungsprozess entstammen, sind die Wirkstoffe biologisch nicht identisch und können unterschiedliche Nebenwirkungsprofile aufweisen. Dies ist problematisch, wenn beide denselben Wirkstoffnamen führen, da dann aufgrund der Bezeichnung nicht erkennbar ist, ob das Original oder ein Biosimilar verordnet wurde.

Um unerwünschte Nebenwirkungsmeldungen dem richtigen Arzneimittel, dem einzelnen Herstellungsprozess und dem verantwortlichen Hersteller zuordnen zu können, muss die konkrete Identifizierung aller biologischen Arzneimittel möglich sein. Diese Grundvoraussetzung haben die Mitgliedstaaten gemäß Art. 102 Buchstabe e RL 2001/83/EG zu erfüllen.

Für diese Zwecke können die Mitgliedstaaten Ärzten, Apothekern und anderen Angehörigen der Gesundheitsberufe bestimmte Pflichten auferlegen.

Die Umsetzung der europäischen Vorgaben in § 62 Abs. 2 AMG-RefE beschränkt sich im Wesentlichen auf die Wortlautübernahme des Art. 102 Buchstabe e der RL 2001/83/EG.

Damit die Bundesoberbehörden die ihnen nach § 62 Abs. 2 S. 4 AMG neu zugewiesenen Aufgaben in der Praxis erfüllen können, muss auch eine spezifische Dokumentation der Verordnung durch den Arzt erfolgen, weil anderenfalls weder eine Rückverfolgung noch die Vervollständigung möglich sind. Da dies in der Realität nicht stattfindet, sollten Ärzte bei der Verschreibung biologischer Arzneimittel über eine Regelung im AMG mit entsprechender Folgeänderung in der AMVV zur Angabe des Handelsnamens auf der Verordnung verpflichtet werden.

Die zusätzliche Einbeziehung der Ärzteschaft dient der tatsächlichen Umsetzung der Richtlinienvorgaben in der Verordnungs- und Abgabep Praxis und entspricht Artikel 102 der Richtlinie 2001/83/EG, wonach auch Ärzten spezifische Pflichten zu Richtlinienumsetzung auferlegt werden können.

Erst mit der Regelung zusätzlicher Dokumentationspflichten in der AMVV und der ApBetrO wäre die eindeutige Zuordnung auftretender Nebenwirkungen uneingeschränkt sichergestellt.

Für die Patientensicherheit und die Zuordnung von Haftungsansprüchen sind diese Änderungen essentiell. Sie gewährleisten, dass Schadensfälle auch tatsächlich der konkreten Herstellungscharge und Haftungsansprüche dem richtigen Hersteller zugeordnet werden können.

Da die Gesetzesbegründung allein auf die Problematik nicht vollständiger Meldungen eingeht, entsteht der Eindruck, dass sich das Regelungsanliegen nur auf diese Fälle bezieht. Zur Verdeutlichung, dass es bereits um die Verhinderung von Zuordnungsproblemen und damit konsequenterweise zwar auch aber eben nicht ausschließlich um die Komplettierung unvollständiger Nebenwirkungsmeldungen geht, sollte die Begründung spezifiziert werden.

3.15 Artikel 3 Nr. 1 - § 1 Abs. 7 AMWHV Anwendungsbereich und Artikel 3 Nr. 2 RefE - § 2 Nr. 7 AMWHV Begriffsbestimmungen

Der neue § 1 Abs. 7 AMWHV-RefE stellt klar, dass die AMWHV nach Inkrafttreten der EU-VO nicht mehr für klinische Prüfpräparate gilt. Ausweislich der Begründung soll die AMWHV insoweit nur noch für Blut- und Gewebezubereitungen gelten.

Dazu bedarf es nach Auffassung BIO Deutschlands der Klarstellung, welche Blut- und Gewebeprodukte vom Regelungsbereich der EU-VO erfasst sind und welche nicht (vgl. Ausführungen zu 3.12 am Ende).

In § 2 Nr. 7 AMWHV-RefE wird geregelt, dass für Prüfpräparate, die nicht der EU-VO unterfallen, die Regelung der GCP-Verordnung fort gilt.

Aus Sicht BIO Deutschlands wäre ein Verweis auf Art. 2 Abs. 2 EU-VO vorzugswürdig.

Zum einen wird die GCP-Verordnung durch Artikel 12 Abs. 4 RefE aufgehoben. Außerdem könnte durch den Verweis auf Art. 2 Abs. 2 EU-VO eine Harmonisierung erreicht werden. Wie zuvor erläutert, ist die Abgrenzung im Einzelfall zwischen Blutprodukten, Blutzubereitungen und Erzeugnissen aus Blut schwierig. Eine Harmonisierung könnte Erleichterung bringen.

Berlin, 11. Januar 2016

BIO DEUTSCHLAND

Die Stellungnahme wurde von den Arbeitsgruppen „Gesundheitspolitik“ und „Regulatorische Angelegenheiten“ der BIO Deutschland erarbeitet.

Der **Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland)** hat sich mit seinen mehr als 300 Mitgliedern – Unternehmen, Bioregionen und Branchen-Dienstleistern – zum Ziel gesetzt, in Deutschland die Entwicklung eines innovativen Wirtschaftszweiges auf Basis der modernen Biowissenschaften zu unterstützen und zu fördern. **Dr. Peter Heinrich** ist Vorstandsvorsitzender der BIO Deutschland.

Fördermitglieder der BIO Deutschland und Branchenpartner sind **AbbVie, Avia, Bayer, Biotest, Boehringer Ingelheim, Celgene, Clariant, CMS Hasche Sigle, Deutsche Bank, Deutsche Börse, EBD Group, EY, Isenbruck | Bösl | Hörschler LLP, Janssen, KPMG, Merck, Miltenyi Biotec, MorphoSys, PricewaterhouseCoopers, Qiagen, Roche Diagnostics, Sanofi Aventis Deutschland, Thermo Fisher Scientific, VWR International**

Weitere Informationen zur Tätigkeit der BIO Deutschland und der Arbeitsgruppen erhalten Sie gerne bei der Geschäftsstelle des Verbandes oder unter www.biodeutschland.org.

BIO Deutschland e. V.
Am Weidendamm 1a
10117 Berlin
Tel.: 030-726251 30
Fax: 030-726251 38
E-Mail: info@biodeutschland.org
Web: www.biodeutschland.org