

11 Januar 2016

**Stellungnahme des  
Bundesverbands Medizinischer Auftragsinstitute e.V. (BVMA)  
zum Referentenentwurf vom 25. November 2015 für das  
Vierte Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer  
Vorschriften**

**Organisation:**

**Bundesverband Medizinischer Auftragsinstitute (BVMA) e.V.**

Rosenkavalierplatz 12  
81925 München

Telefon: +49(0)89 859 50 96  
Fax: +49(0)89 859 50 97  
Email: [bvma@bvma.de](mailto:bvma@bvma.de)  
Internet: [www.bvma.de](http://www.bvma.de)

Ansprechpartner:

**Dr Dagmar Chase**

Vorstandsvorsitzende BVMA e.V.

Tel.: +49 (0) 89 92 92 87 0 | Mobile: +49 (0) 172 85 36 338  
Email: [dagmar.chase@clinrex.com](mailto:dagmar.chase@clinrex.com)

Der BVMA e.V. vertritt die Contract Research Organisations (CROs) im deutschsprachigen Raum, d.h. Anbieter von Dienstleistungen im Rahmen der klinischen Forschung, insbesondere von klinischen Prüfungen und nichtinterventionellen Studien. Auftraggeber sind die pharmazeutische bzw. biotechnologische Industrie sowie nichtkommerzielle Einrichtungen (Universitätskliniken, Studiengruppen, etc.). Ein Großteil der Studienaktivitäten wird heutzutage über CROs abgewickelt, weswegen der BVMA die Möglichkeit zur Stellungnahme 4. Änderungsgesetz von arzneimittelrechtlichen und anderen Vorschriften außerordentlich begrüßt.

**Zum vorliegenden Referentenentwurf werden vom BVMA folgende Anmerkungen bzw. Änderungsvorschläge gemacht:**

### **Artikel 1: Anpassung des Arzneimittelgesetzes an die EU-Verordnung**

#### **Ad § 4:**

#### **Allgemeine Anmerkungen zu Definitionen mit Bezug zur klinischen Prüfung:**

Die EU-Verordnung 536/2014 enthält eine Reihe von Definitionen, die jedoch nur zu einem kleinen Teil im AMG aufgegriffen werden. Die Logik, welche Begriffe im AMG aufgeführt werden und welche nicht, ist nicht nachvollziehbar:

1. Warum werden z.B. "Klinische Prüfung", "nichtinterventionelle Studie" "Sponsor", "Prüfer" im AMG aufgeführt, aber z.B. "Klinische Studie", "Minimalinterventionelle klinische Prüfung", " Prüfpräparate" und "Hilfspräparate" nicht?

Wäre es nicht konsequenter entweder alle Definitionen oder gar keine zu übernehmen?

2. Nichtinterventionelle Studien sind nun im §4 Abs. 23 definiert als:

"Keine klinische Prüfung ist eine nichtinterventionelle Studie im Sinne des Artikels 2 Absatz 2 Nummer 4 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014"

wobei in der EU Verordnung unter Artikel 2, Abs. 2 Nr.4 steht:

„Nichtinterventionelle Studie“ ist eine klinische Studie, die keine klinische Prü-

fung ist;

"Keine klinische Prüfung ist eine nichtinterventionelle Studie" ist eine unglückliche Formulierung - geht es doch eigentlich darum eine Definition für die "nichtinterventionelle Studie" zu schaffen.

Änderungsvorschlag: Sollte das Konzept weiterverfolgt werden, Begriffe rund um Studien im AMG aufzunehmen, so wäre es konsequenter alle Begriffe dieser "Familie" aufzunehmen, d.h.:

- Klinische Studie
- Klinische Prüfung
- Minimalinterventionelle klinische Prüfung
- Nichtinterventionelle Studie

Nur die klinische Prüfung und die nichtinterventionelle Studie aufzunehmen ist sicher historisch bedingt, aber nach der Verordnung nun unlogisch.

Der BVMA schlägt vor, **gar keine Definitionsüberschneidungen** mit der Verordnung zu generieren.

#### **Ad § 4 (34) Definition von Unbedenklichkeitsprüfung**

"Eine **Unbedenklichkeitsprüfung** bei einem Arzneimittel, das zur Anwendung bei Menschen bestimmt ist, ist jede **Prüfung** zu einem zugelassenen Arzneimittel, die durchgeführt wird, um ein Sicherheitsrisiko zu ermitteln, zu beschreiben oder zu quantifizieren, das Sicherheitsprofil eines Arzneimittels zu bestätigen oder die Effizienz von Risikomanagement-Maßnahmen zu messen."

O.g. Definition muss nun an die Verordnung angepasst werden, d.h. es kann nicht mehr von "Unbedenklichkeitsprüfung" sondern es muss von "Unbedenklichkeitsstudie" gesprochen werden, da eine Unbedenklichkeitsstudie interventionell oder nichtinterventionell sein kann. Nach der EU Verordnung ist der Überbegriff von klinischen Prüfungen und nichtinterventionellen Studien jedoch "klinische Studie", so dass das Wort "Prüfung" an dieser Stelle nicht mehr passt.

### **Ad § 40 (3)**

"Die Validierung des Antrags nach Artikel 5 Absatz 3 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 erfolgt durch die zuständige Bundesoberbehörde. Die nach dem Geschäftsverteilungsplan nach § 41a Absatz 2 zuständige Ethik-Kommission kann Stellung nehmen. Für die Stellungnahme gilt die in der Verfahrensordnung nach § 41a Absatz 1 festgelegte Frist"

Es wird nach Erachten des BVMA nur das Verfahren geklärt, wenn Deutschland berichterstattender Mitgliedstaat ist. Es klingt so, dass die zuständige Ethik-Kommission Stellung nehmen kann, wenn die Validierung über die zuständige Bundesoberbehörde erfolgt. Kann die zuständige Ethik-Kommission auch Stellung nehmen, wenn ein anderer Mitgliedstaat die Validierung vornimmt? Dies wird nicht deutlich, muss aber möglich sein.

Außerdem wird zu klären sein, worauf sich die Validierung durch die Ethik-Kommission bezieht. Nur auf Teil II des Antrags? Oder auf den gesamten Zuständigkeitsbereich, also auch Teil I, da die Ethik-Kommission ja auch zu Teil I in zwei Aspekten (EU Verordnung Artikel 6, Absatz 1, Buchstabe a und b) Stellung nehmen muss.

### **Ad § 40 (4) und § 41b (3)**

§ 40 (4) "... Die zuständige Bundesoberbehörde hat die Stellungnahme der zuständigen Ethik-Kommission entsprechend § 41b Absatz 3 maßgeblich zu berücksichtigen."

§ 41b (3) "Die Stellungnahme ist von den zuständigen Bundesoberbehörden maßgeblich zu berücksichtigen."

Während der zitierte Satz in § 40 (4) sich auf Artikel 6 der Verordnung, also auf Teil I des Antrags, bezieht, bezieht sich § 41b (3) auf jegliche Stellungnahme durch die zuständige Ethik-Kommission, also auch auf die in § 40 (4) angesprochene Situation. Dadurch ergibt sich eine Redundanz.

### **Ad § 40 (6)**

"Bei Prüfpräparaten, die aus einem gentechnisch veränderten Organismus oder einer Kombination von gentechnisch veränderten Organismen bestehen oder solche enthalten, stellt die zuständige Bundesoberbehörde das Benehmen des Bundesamtes für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit her. Die Genehmigung der klinischen Prüfung durch die zuständige Bundesoberbehörde umfasst die Genehmigung der Freisetzung dieser gentechnisch veränderten Organismen im Rahmen der klinischen Prüfung."

Der BVMA begrüßt die o.a. Benehmensregel außerordentlich und möchte eine entsprechende Regelung für klinische Prüfungen, bei denen begleitdiagnostische Untersuchungen mit Röntgenstrahlen und radioaktiven Stoffen durchgeführt werden, mit dem Bundesamt für Strahlenschutz vorschlagen. Die Probleme sind hinreichend bekannt und müssen hier nicht wiederholt werden. Tatsache ist, dass der Standort Deutschland erheblich unter der derzeitigen Situation leidet und viele Sponsoren Deutschland für derartige klinische Prüfungen meiden. Außerdem ist zu bedenken, dass letztlich die (onkologischen) Patienten keinen frühen Zugang zu innovativen Therapien haben. Durch die Kombination der Genehmigung durch die Bundesoberbehörde und das Bundesamt für Strahlenschutz würde die Durchführung solcher klinischer Prüfungen in Deutschland erheblich erleichtert.

#### **§ 40a AMG, Nr.1**

" Über die Voraussetzungen der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 hinaus darf eine klinische Prüfung eines Arzneimittels bei Menschen nur durchgeführt werden, wenn und solange

1. ein Sponsor oder ein Vertreter des Sponsors bei rein nationalen sowie bei national und in Drittstaaten durchgeführten klinischen Prüfungen vorhanden ist, der seinen Sitz in einem Mitgliedstaat der Europäischen Union oder in einem anderen Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum hat, ..."

Die o.g. Voraussetzung ist ja nicht neu, trotzdem ergeben sich erhebliche Änderungen dahingehend, dass nun in der EU Verordnung zwischen Ansprechpartner und rechtlicher Vertreter unterschieden wird. Nach Artikel 74 ist der rechtliche Vertreter dafür verantwortlich, die Einhaltung der Sponsor Verpflichtungen sicherzustellen. Das bedeutet, dass auch ein in UK ansässiger rechtlicher Vertreter diesen Verpflichtungen in vollem Umfang nachkommen muss. Bisher wurde der rechtliche Vertreter in UK eher als "Briefkasten" interpretiert, wodurch UK häufig als Land für den rechtlichen Vertreter gewählt wurde. Mit der Differenzierung von Ansprechpartner und rechtlicher Vertreter ist dies nicht mehr möglich. Dem BVMA ist klar, dass dies vom Gesetzgeber auch so gewollt ist, es könnte jedoch einen erheblichen Nachteil gegenüber Mitgliedstaaten bedeuten, die lediglich einen Ansprechpartner akzeptieren. Einen rechtlichen Vertreter in vollem Umfang einzubinden bedeutet doch einen erheblichen finanziellen Aufwand, der sich evtl. z.B. in frühen Phasen nicht lohnt. Wo wird ein in einem Drittstaat ansässiger Sponsor eine Phase I Studie platzieren? Wahrscheinlich dort, wo der Aufwand am geringsten ist. Der BVMA ist dahingehend besorgt, dass durch die Forderung nach dem Sponsor Vertreter ein Standortnachteil für Deutschland entsteht.

### **§ 40a, die letzten beiden Sätze**

"Bei xenogenen Arzneimitteln müssen die Anforderungen nach Satz 1 Nummer 3 im Hinblick auf eine Versicherung von Drittrisiken erfüllt sein. Einer Versicherung nach Satz 1 Nummer 3 bedarf es nicht bei einer minimalinterventionellen klinischen Prüfung nach Artikel 2 Absatz 2 Nummer 3 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014, soweit eine anderweitige Versicherung für Prüfer und Sponsor besteht."

Aus der Formatierung des Textes wird nicht klar, ob diese beiden Sätze zu Nr. 4 des § 40a gehören oder nicht. Wenn diese Sätze nicht zu Nr. 4 gehören, wer ist für deren Überprüfung zuständig? Nach § 40 (4) ist die zuständige Bundesoberbehörde für § 40a Nr. 1 und 4 zuständig. Nach § 40 (5) ist die zuständige Ethik-Kommission für die Überprüfung von § 40a Nr. 2 und 3 zuständig.

Wer überprüft z.B., ob bei minimalinterventionellen klinischen Prüfungen eine anderweitige Versicherung für Prüfer und Sponsor besteht? Falls dies in die Zuständigkeit der zuständigen Ethik-Kommission fällt, sollte der entsprechende Satz unter § 40a Nr. 3 aufgenommen werden.

### **Ad § 40b (5) Buchstabe b und d**

"Sie (die betroffene Person) ist insbesondere darüber zu informieren, dass

1. die erhobenen Daten soweit erforderlich

...

b) pseudonymisiert an den Sponsor oder eine von diesem beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung weitergegeben werden,

...

d) im Falle unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse nach Artikel 41 Absatz 1, 2 und 4 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 pseudonymisiert vom Prüfer an den Sponsor weitergegeben werden,

... "

Aus den Buchstaben b) und d) ergibt sich unseres Erachtens eine Redundanz. Es ist bereits durch den Buchstaben b) geklärt, dass die erhobenen Daten (von wem auch immer) in pseudonymisierter Form an den Sponsor weitergegeben werden. Dies schießt alle Daten vom Prüfer ein, also auch die (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignisse. Der Buchstabe d) ist überflüssig, Artikel 41 der Verordnung gilt ja sowieso.

Es gibt immer wieder Fragen zum Begriff der "Pseudonymisierung". Es wäre sehr hilfreich, entweder die Definition im AMG aufzunehmen oder zumindest auf die einschlägige Definition zu verweisen.

### **Ad § 41**

Die aktuelle Fassung der Deklaration von Helsinki fordert, dass die Funktionsweise der Ethik-Kommission transparent sein soll.

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.“

Um diesen Forderungen Gewicht zu verleihen, sollte festgelegt werden, dass die registrierten Ethik-Kommissionen auf ihrer Website die Verfahrensanweisungen veröffentlichen müssen.

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

### **Ad § 41 (3)**

"Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte kann die Registrierung im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut entziehen, wenn die Voraussetzungen der Registrierung nicht oder nicht mehr vorliegen, insbesondere wenn eine Stellungnahme oder eine Bewertung nicht fristgerecht erfolgt oder bei sonstigen Verstößen gegen die nach § 41a Absatz 1 festgelegte Verfahrensordnung. "

Es ergibt sich die Frage, ob die gewählte Formulierung die Bundesoberbehörden zur aktiven Überprüfung der Voraussetzungen der (potentiell) registrierten Ethik-Kommissionen berechtigt. Eine Grundlage für Inspektionen von Anwärtern auf Registrierung bzw. bereits registrierte Ethik-Kommissionen ist mit der gewählten Formulierung sicher nicht gegeben, allerdings stellt sich die Frage, ob nicht eine solche legale Basis geschaffen werden müsste.

In anderen Ländern ist das Inspizieren von Ethik-Kommissionen durchaus üblich, z.B. in Österreich.

### **Ad § 41a (1), letzter Satz**

"... sowie die Vorgaben für das Ersuchen zusätzlicher Informationen des Sponsors nach der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 bestimmt."

Der o.g. Halbsatz ist sprachlich nicht eindeutig - er könnte dahingehend interpretiert werden, dass der Sponsor zusätzliche Informationen ersucht. Der BVMA schlägt folgende Änderung vor:

"... sowie die Vorgaben bei Bedarf zusätzlicher Informationen vom Sponsor nach der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 bestimmt."

### **Ad § 41b, (1)**

"Soweit die registrierten Ethik-Kommissionen nach den Vorgaben dieses Gesetzes eine Stellungnahme abzugeben haben, muss diese ein klares Votum im Sinne einer Zustimmung oder einer Ablehnung sowie eine entsprechende Begründung enthalten."

Frage 1: Generell ist im Zusammenhang mit Ethik-Kommissionen von Stellungnahmen und Bewertungsberichten die Rede. Müsste der o.g. Satz sich nicht auch auf Bewertungsberichte beziehen?

Frage 2: Muss auch eine Zustimmung begründet werden? Der o.g. Satz erfordert in jedem Fall eine Begründung. Vgl. dazu § 40 (7). Dort wird eine Begründung nur im Zusammenhang mit einer Ablehnung gefordert.

Anmerkung: Das Wort "Votum" suggeriert, dass es in diesem Paragraphen ausschließlich um Aktivitäten im Rahmen des Genehmigungsverfahrens geht. Dies ist jedoch nicht der Fall. Es geht z.B. auch um Bewertungsverfahren nach Artikel 44 der Verordnung. Der BVMA schlägt vor die Worte "klares Votum" durch "klare Aussage" zu ersetzen.

### **Ad § 42a (5), Satz 2**

"... so hat die Bundesoberbehörde die Stellungnahme der Ethik-Kommission maßgeblich zu berücksichtigen."



Auch hier handelt es sich um eine Redundanz zu § 41b (3). Warum ist die Wiederholung nötig?

### **Ad § 42a (5), Satz 3**

"... Soll die Korrekturmaßnahme aufgrund des Fehlens von Voraussetzungen nach Artikel 7 der EU-Verordnung ergehen, so ist die Bundesoberbehörde an die Stellungnahme der Ethik-Kommission gebunden."

Satz 3 ergibt sich unseres Erachtens bereits aus der Zuständigkeit der zuständigen Ethik-Kommission für Artikel 7 der EU-Verordnung (§ 40 (5)) sowie dem Entscheidungsprozess nach Artikel 8 der Verordnung (§ 40 (7)).

### **Ad § 66 Absatz 1 Satz 2**

"...den Hauptprüfer und den Prüfer"

Falls die verantwortliche Person an einer Prüfstelle hier angesprochen werden soll, müsste es u.E. "... den Hauptprüfer bzw. einzigen Prüfer einer Prüfstelle" heißen.

Begründung: Es muss nicht notwendigerweise einen Hauptprüfer geben, eben dann, wenn es nur einen Prüfer an der Prüfstelle gibt. Gibt es aber einen Hauptprüfer, so muss dieser als verantwortlicher des gesamten Prüferteams die Überwachung dulden and dabei mitwirken. Untergeordnete Prüfer (engl. sub-investigators) sind hier nicht anzusprechen. Bei der oben gewählten Formulierung könnten aber der Hauptprüfer sowie der oder die Prüfer einer einzigen Prüfstelle interpretiert werden.

### **§ 63a (1), Satz 1**

"Wer als pharmazeutischer Unternehmer Fertigarzneimittel, die Arzneimittel im Sinne des § 2 Abs. 1 oder Abs. 2 Nr. 1 sind, in den Verkehr bringt, hat eine in einem Mitgliedstaat der Europäischen Union ansässige qualifizierte Person mit der erforderlichen Sachkenntnis und der zur Ausübung ihrer Tätigkeit erforderlichen Zuverlässigkeit (Stufenplanbeauftragter) zu beauftragen, ein Pharmakovigilanzsystem einzurichten, zu führen und bekannt gewordene Meldungen über Arzneimittelrisiken zu sammeln, zu bewerten und die notwendigen Maßnahmen zu koordinieren."

Seit Jahrzehnten wird die Frage diskutiert, ob Sponsoren, die noch kein Arzneimittel auf dem Markt haben bzw. noch keinen Zulassungsantrag gestellt haben, einen Stufenplanbeauftragten benötigen. Nach § 63a (1), Satz 1 ist dies aber der Fall, da im Rahmen von klinischen Prüfungen Arzneimittel in den Verkehr gebracht werden. Das 4. Änderungsgesetz sollte dazu genutzt werden, die Rechtssicherheit herzustellen

und bei der Forderung nach dem Stufenplanbeauftragten das Inverkehrbringen von Prüf- und Hilfspräparaten als Ausnahme zu formulieren.

München, 11. Januar 2016



Dr. Dagmar Chase

Vorstandsvorsitzende BVMA e.V.