

Per E-Mail

Bundesministerium für Gesundheit
Referat 112
Herrn Dr. Lars Nickel
Rochusstr. 1
53123 Bonn

112@bmg.bund.de

11. Januar 2016

Viertes Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften

Sehr geehrte Damen und Herren, sehr geehrter Herr Dr. Nickel,

vielen Dank für die Zusendung des Referentenentwurfs eines Vierten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und sonstiger Vorschriften vom 27. 11. 2015 und die Gelegenheit zur Stellungnahme. Uns ist bewusst, dass die EU-Verordnung (EU-VO) unmittelbar in jedem Mitgliedstaat gelten wird und dass der deutsche Gesetzgeber nicht berechtigt ist, von dieser Verordnung abweichende Regelungen zu treffen, sofern die Verordnung keine entsprechenden Regelungsoptionen eröffnet. Wir erkennen aber auch vor diesem Hintergrund noch ergänzenden Regelungsbedarf:

1. Blut- und Gewebezubereitungen, einschl. Stammzellen

Im Änderungsgesetz sollte wie in den bisherigen gesetzlichen Regelungen nicht umfassend von „Blut- oder Gewebezubereitungen“ die Rede sein, wenn lediglich solche Zubereitungen (z. B. Transfusionsprodukte) gemeint sind, die nicht der RL 2001/83/EG, sondern dem Anwendungsbereich der RL 2002/98/EG oder der RL 2004/23/EG unterliegen.

2. Probandenversicherung

Art. 76 Abs. 1 EU-VO eröffnet nationalen Regelungsspielraum zur Absicherung der Studienteilnehmer in Form einer Garantieregelung. Eine solche Regelung in Deutschland wäre sinnvoller Bestandteil der dringend erforderlichen Förderung unabhängiger klinischer Studien.

3. Aufgabe und Zusammensetzung der Ethikkommissionen

Die DGHO begrüßt die Regelungen des Referentenentwurfs zu Aufgaben und Zusammensetzung von Ethikkommissionen sowie zu den Verantwortlichkeiten bei abschließenden Voten.

4. Strahlenschutz- und Röntgenverordnung

Die Fristen im Rahmen des Strahlenschutzes sollten sowohl bei Anträgen zur Begleitdiagnostik in Formen einer Anzeigepflicht als auch bei Anträgen zu Vorhaben, in denen die Strahlenanwendung Gegenstand des Forschungsvorhabens sind, an die Fristen der EU-VO angepasst werden.

Einleitung

Wie wir bereits in unserem Schreiben vom 27.08.2012 („Klinische Prüfungen in der EU“; Ihr Az.: 114-49012-27) ausgeführt haben, ist die Durchführung von IIT nach Inkrafttreten der europäischen Richtlinie 2001/20/EG und der 12. AMG Novelle von 2004 erheblich erschwert worden. Zugleich sind die Kosten für IIT unverhältnismäßig gestiegen. Dies hat zur Folge, dass die Anzahl der IIT erheblich zurückgegangen ist, wodurch die Therapieoptimierung und die Durchführung unabhängiger Studien in der Hämatologie und Onkologie sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen gefährdet sind.

Von dem neuen Rechtsrahmen für klinische Prüfungen, wie er durch die VO (EU) Nr. 536/2014 (nachfolgend als EU-VO bezeichnet) und das ihrer Durchführung dienende Vierte Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften (nachfolgend als Änderungsgesetz bezeichnet) gegeben sein wird, erwarten wir uns eine Erleichterung der Durchführung solcher klinischer Prüfungen.

Wir begrüßen den vorliegenden Referentenentwurf, erkennen aber auch noch ergänzenden Regelungsbedarf:

1. Blut- und Gewebezubereitungen

Die Verwendung von Blut- und Gewebezubereitung einschl. hämatopoetischer Stammzellen gehört in vielen Therapieprotokollen zum Standard in der Hämatologie und Onkologie.

A. Wie sich aus Art. 2 Abs. 1 und Art. 1, 1. Unterabs. i. V. m. Art. 2 Abs. 2 Nr. 2 und Nr. 1 EU-VO ergibt, gilt diese Verordnung nur für klinische Prüfungen, die dazu dienen, die Sicherheit und/oder Wirksamkeit von Arzneimitteln i. S. d. RL 2001/83/EG festzustellen.

Für klinische Prüfungen mit „Blut- und Gewebezubereitungen“ sieht der Referentenentwurf in Art. 1 Nr. 17 (§ 148 Abs. 3 AMG), in Art. 3 Nr. 8 (§ 44 Abs. 3 GCP-V), in Art. 4 Nr. 3 (§ 7 Abs. 3 AMRadV) und in Art. 6 Nr. 4 (§ 38 Abs. 3 ApBetrO) vor, dass das AMG, die GCP-V, die AMRadV und die ApBetrO für die jeweils dort genannte Übergangsfrist weiter in den sechs Monate nach der Veröffentlichung der EU-Kommission gemäß Art. 82 der EU-VO geltenden Fassungen anwendbar sind. Dies wird damit begründet, dass der Anwendungsbereich der EU-VO sich nicht auf Blut- und Gewebezubereitungen erstreckt,

vgl. S. 44, 51, 52, 53 der Begründung.

Nach dem Verständnis des Gesetzgebers umfasst der Begriff der „Gewebezubereitung“ (§ 4 Abs. 30 AMG) auch „Arzneimittel für neuartige Therapien“ i. S. d. § 4 Abs. 9 AMG, sofern als deren Ausgangsstoff menschliche Gewebe verwendet werden,

vgl. Bundestag Drucksache 16/12 256, S. 44; Bundestag Drucksache 17/2751, S. 7.

Der Begriff der „Blutzubereitung“ (§ 4 Abs. 2 AMG) umfasst sowohl Arzneimittel aus menschlichem Blut gemäß Art. 1 Nr. 10 RL 2001/83/EG, die dieser Richtlinie unterliegen, als auch sog. Transfusionsprodukte, für die die Richtlinie 2001/83/EG nach deren Art. 3 Nr. 6 nicht gilt.

Aus der Begründung des Referentenentwurfs zu Art. 3 Nr. 1 (§ 1 Abs. 7 AMWHV),

vgl. S. 50 der Begründung,

ist ebenfalls ersichtlich, dass zu den Arzneimitteln, die nicht dem Anwendungsbereich der RL 2001/83/EG unterliegen, jedoch nach dem AMG als Arzneimittel einzustufen sind, Blutzubereitungen i. S. d. RL 2002/98/EG und Gewebezubereitungen i. S. d. RL 2004/23/EG zählen.

Auch im Änderungsgesetz sollte wie in den bisherigen gesetzlichen Regelungen nicht umfassend von „Blut- oder Gewebezubereitungen“ die Rede sein, wenn lediglich solche Zubereitungen

gemeint sind, die nicht der RL 2001/83/EG, sondern dem Anwendungsbereich der RL 2002/98/EG oder der RL 2004/23/EG unterliegen. Diese Differenzierung sollte wie in den bisherigen gesetzlichen Regelungen zum Ausdruck kommen (vgl. z.B. § 63i Abs. 1 AMG, der an die Inhaberschaft einer Zulassung oder Genehmigung für „Blutzubereitungen im Sinne von Art. 3 Nr. 6 RL 2001/83/EG oder einer Genehmigung für Gewebezubereitungen im Sinne von § 21a“ anknüpft; siehe z.B. auch §§ 72 Abs. 3 Nr. 3, 72a Abs. 1a Nr. 7 die danach abgrenzen, ob es sich um „Gewebezubereitungen im Sinne von § 20c“ handelt).

- B. Im Übrigen stellt sich die Frage, weshalb in § 148 Abs. 3 AMG, § 44 Abs. 3 GCP-V, § 7 Abs. 3 AMRadV, § 38 Abs. 3 ApBetrO der Übergangszeitraum der Geltung des Gesetzes bzw. der jeweiligen Rechtsverordnung (in der jeweils sechs Monate nach der Veröffentlichung der Mitteilung der EU-Kommission über die Funktionsfähigkeit nach Art. 82 EU-VO geltenden Fassung) auf den achten Jahrestag nach der Verkündung des Änderungsgesetzes festgelegt wird.

Den Begründungen zu den Übergangsvorschriften,

vgl. S. 44, 51, 52, 53,

ist jeweils zu entnehmen, dass das AMG bzw. die genannten Rechtsverordnungen in den dann geltenden Fassungen für weitere fünf Jahre nach dem Ablauf der dreijährigen Übergangsfrist anwendbar sein sollen.

Mit der dreijährigen Übergangsfrist dürfte die in Art. 98 Abs. 1 EU-VO genannte Frist gemeint sein. Diese dreijährige Frist ist ab dem Tag zu berechnen, der dem Tag des Ablaufs von sechs Monaten nach der Veröffentlichung der Mitteilung gemäß Art. 82 Abs. 3 EU-VO entspricht (vgl. Art. 99, 2. Unterabs. EU-VO).

Anknüpfungspunkt für die Berechnung der insgesamt achtjährigen Übergangsfrist sollte somit nicht der Tag der Verkündung des Änderungsgesetzes sondern der Tag sein, der sich aus Art. 99 2. Unterabs. EU-VO ergibt.

- C. Auch für Stammzellzubereitungen aus peripherem Blut oder aus Knochenmark, die keine Arzneimittel i. S. d. Art. 2 Abs. 1 i. V. m. Art. 1 Nr. 2 RL 2001/83/EG sind, in Deutschland aber als Arzneimittel nach dem AMG eingestuft werden, werden in großem Umfang minimalinterventionelle klinische Prüfungen durchgeführt.

Wie in unserem Schreiben vom 27.08.2012 auf S. 4 bereits angemerkt, muss auf nationaler Ebene sichergestellt werden, dass auch diese klinischen Prüfungen zukünftig als minimalinterventionelle klinische Prüfungen durchgeführt werden können.

Da die EU-VO nicht für solche Zubereitungen gilt, die keine Arzneimittel i. S. d. RL 2001/83/EG sind, bedarf es im AMG zumindest einer Regelung, wonach die Vorschriften der EU-VO zu klinischen Prüfungen, einschließlich der Regelungen für minimalinterventionelle klinische Prüfungen, nach dem Ablauf der achtjährigen Übergangsfrist auch für diese Präparate gelten.

2. Probandenversicherung

Die Versicherung der Probanden war in den letzten Jahren ein wesentlicher Kostenfaktor, ohne dass dieser Versicherungsschutz bei Forschungsvorhaben im Charakter minimalinterventioneller Studien erkennbar in Anspruch genommen worden wäre. Nach dem im Zweiten Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 19.10.2012 in das Gesetz eingefügten § 40 Abs. 1b AMG ist eine sog. „Probandenversicherung“ nach § 40 Abs. 1 Satz 3 Nr. 8 AMG nur dann verzichtbar, wenn es sich bei der minimalinterventionellen klinischen Prüfung um eine klinische Prüfung mit zugelassenen Arzneimitteln handelt, dessen Anwendung gemäß den in der Zulassung

festgelegten Angaben erfolgt. Eine Regelung für eine klinische Prüfung mit nach § 21a AMG genehmigten Arzneimitteln sowie eine Regelung für eine klinische Prüfung, die nach Art. 2 Abs. 2 Nr. 3 lit. b) ii) EU-VO minimalinterventionell ist, weil die Verwendung der zugelassenen Prüfpräparate eine evidenzbasierte Verwendung darstellt, die durch veröffentlichte wissenschaftliche Erkenntnisse über Sicherheit und Wirksamkeit dieser Prüfpräparate untermauert ist (ein solcher, dem Therapiestandard entsprechender off-label-use ist in der Hämatologie und Onkologie häufig gegeben), fehlt. Das sollte mit dem Änderungsgesetz dringend nachgeholt werden.

Es sollte zudem seitens des Gesetzgebers erwogen werden, von dem durch Art. 76 Abs. 1 EU-VO eröffneten nationalen Regelungsspielraum dergestalt Gebrauch zu machen, dass eine Absicherung der Teilnehmer einer klinischen Prüfung auch in Form einer Garantieregelung erfolgen kann. Eine solche Garantie sollte durch eine Freistellungsverpflichtung des öffentlich-rechtlichen Trägers des Sponsors der klinischen Prüfung gestellt werden können.

3. Aufgabe und Zusammensetzung von Ethikkommissionen

Die DGHO begrüßt die Regelungen des Referentenentwurfs zu Aufgaben und Zusammensetzung von Ethikkommissionen sowie zu den Verantwortlichkeiten bei abschließenden Voten. Ethikkommissionen haben eine zentrale Aufgabe beim Schutz von Probanden. Die engen Fristen der EU-Verordnung werden zur dringend erforderlichen Professionalisierung und zur Reduktion der Zahl regionaler Ethikkommissionen führen. Die DGHO begrüßt auch die Option einer zentralen Bundes-Ethik-Kommission angesichts der zunehmenden Komplexität klinischer Prüfungen im Zeitalter präziserer, hochspezialisierter Diagnostik und Therapie.

Die DGHO begrüßt die Festlegungen des Referentenentwurfs zur Zusammensetzung der Ethikkommissionen. Schon jetzt ist allerdings eine deutliche Kostensteigerung für die Leistungen der Ethikkommissionen zu erwarten. Eine weitere Festschreibung der Zusammensetzung von Ethikkommissionen würde zu zusätzlichen Kosten und möglicherweise zu inhaltlichen Überschneidungen mit den Aufgaben der Bundesoberbehörde führen.

4. Strahlenschutz

Die zusätzlichen Regelungen des Strahlenschutzes in Deutschland hatten in den vergangenen Jahren durchgehend zu erheblichen Verzögerungen in den Antragsverfahren und gelegentlich zum Ausscheiden deutscher Studienzentren aus internationalen Forschungsvorhaben geführt. Wir halten es für dringend erforderlich, die Regelungen des Strahlenschutzes im Rahmen klinischer Studien an die EU-Verordnung anzupassen. Das betrifft:

A. Anzeigepflicht mit Fristenregelung für Begleitdiagnostik

Die Strahlenanwendung bei Begleitdiagnostik, die selbst nicht Gegenstand des Forschungsvorhabens ist, sollte durch eine Anzeigepflicht mit Fristenregelung geregelt und vereinfacht werden. Aktuell besteht zwar der Eindruck, dass die organisatorischen Probleme des Bundesamtes für Strahlenschutz aus den letzten Jahren weitgehend behoben wurden, dennoch ist eine übergeordnete und absichernde Regelung sinnvoll. Die Fristen zur Anzeige von Begleitdiagnostik, die dem medizinischen Standard entspricht, sollten mit denen der neuen EU Verordnung für klinische Studien abgestimmt sein und so festgelegt werden, dass damit die Zustimmung des Bundesamtes für Strahlenschutz vor Ablauf der Einreichfristen vorliegt.

B. Feste Genehmigungsfristen für alle anderen Verfahren nach Strahlenschutz- und Röntgenverordnung

In der Onkologie werden zur Behandlung fortgeschrittener Krebserkrankung routinemäßig Arzneimittel und Verfahren eingesetzt, die eine hohe Nebenwirkungsrate und sogar eine erhöhte Sterblichkeit verursachen können. Bei allen diesen Interventionen ist das Risiko sorgfältig gegenüber dem Nutzen abzuwägen. Auch bei der Genehmigung von Studien zur Arzneimitteltherapie gibt es oft Rück- und Nachfragen von BfArM, PEI und/oder Ethikkommissionen. Die Sorgfalt des Patientenschutzes unterscheidet sich aus unserer Sicht nicht von der Sorgfalt bei Aspekten des Strahlenschutzes. Wir halten es nicht für sinnvoll und auch inhaltlich für nicht nachvollziehbar, im Genehmigungsverfahren durch das Bundesamt für Strahlenschutz andere Fristen als bei der Beurteilung neuer Arzneimittel zu implementieren.

Wir würden uns freuen, wenn Sie unsere Positionen bei den anstehenden Entscheidungen berücksichtigen, und stehen für Rückfragen und Diskussion auch kurzfristig zur Verfügung.

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann (Berlin) und Dr. iur. Arnd Pannenbecker (Stuttgart) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Mathias Freund
Geschäftsführender Vorsitzender



Priv.-Doz. Dr. med. Diana Lüftner
Vorsitzende



Prof. Dr. med. Martin Wilhelm
Mitglied im Vorstand - Sekretär