

**Stellungnahme der DGPharMed zum Referentenentwurf des  
Bundesministeriums für Gesundheit zum „Vierten Gesetz zur Änderung  
arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften“ (Stand: 25.11.2015)**

**Stellungnahme zum Referentenentwurf zum „Vierten Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften“ (Stand 25.11.2016)**

Die DGPharMed begrüßt diesen Referentenentwurf, da er auf den Regelungen der Verordnung (EU) 536/2014 (EU-CTR) basiert. So werden, u.a. durch das Streichen vieler nationalspezifischer Regelungen, Konflikte zwischen der nationalen Gesetzgebung und der EU-Verordnung weitestgehend vermieden.

Weiterhin wird ein klares Verfahren für das nationale Votum etabliert, insbesondere werden die Verantwortlichkeiten zwischen Behörde und der zuständigen Ethikkommission klar geregelt.

Ebenso werden die Mindestanforderungen an Ethikkommissionen verbindlich festgelegt.

Aus Sicht der DGPharMed gibt es jedoch drei Punkte, die noch der Klärung bedürfen:

- 1) Klinische Prüfungen mit Begleitdiagnostik mit ionisierender Strahlung, die damit unter die Regelungen der Röntgen/Strahlenschutzverordnung (RöV/StrlSchV) fallen:  
Der Referentenentwurf enthält hierzu nur einen Platzhalter. Für diese Studien wird jedoch eine, insbesondere im Hinblick auf die Bearbeitungszeiten, verbindliche Regelung dringend benötigt.  
So wäre auch anzudenken, ob die strahlenschutzrechtliche Genehmigung in Deutschland nicht im Rahmen des nationalen Votums mit erteilt werden kann, um unnötige Verzögerungen oder nicht abgestimmte Voten zu vermeiden.
- 2) Definitionen für die Begriffe „klinische Studie“ (gemäß EU-CTR Artikel 2 Absatz 2 Nummer 1) und für „minimalinterventionelle klinische Prüfung“ (EU-CTR Artikel 2 Absatz 2 Nummer 3):  
In der Fassung von AMG Ref-E, §4, Absatz 23 wird die minimalinterventionelle klinische Prüfung nach 536/2014 (Art. 2, Abs. 2, Nr. 3) nicht erwähnt. Es gibt im neuen AMG also nur die klinische Prüfung und die nichtinterventionelle Studie.  
Damit gelten grundsätzlich alle im neuen AMG enthaltenen Aussagen zu klinischen Prüfungen ausnahmslos und zwingend auch für minimalinterventionelle klinische Prüfungen, die in 536/2014 als eine Teilmenge der klinischen Prüfungen definiert sind.  
Der neue §40a des AMG verlangt in Abs. 3 für klinische Prüfungen (und damit also auch für minimalinterventionelle klinische Prüfungen) eine Probandenversicherung. Eine Ausnahme wird nun für minimalinterventionelle Studien definiert, während die bisher im AMG enthaltene Ausnahme für risikoarme Phase IV-Studien entfällt (bisheriges AMG, § 40, Abs. 1b).  
Um die Erleichterung für minimalinterventionelle klinische Prüfungen gemäß 536/2014, Artikel 76, Absatz 3 zu gewährleisten, sollte Art. 4 Abs. 23 analog angepasst werden.
- 3) Verfahrensdauer für Phase1/Single-Center Studien: Mit dem vorgesehenen Verfahren würden sich nach jetzigem Stand die Fristen für solche Studien verlängern, von 30 auf 60 Tage (10+45+5) und von 60 Tage auf 110 Tage (10+95+5) bei biologischen Arzneimitteln; auch die Fristen für nachträgliche Änderungen sind erheblich länger als bisher. In der nationalen Umsetzung sollten daher die kürzeren derzeitigen Fristen beibehalten werden, zumindest als Zielvorgabe. Wir sehen sonst das Risiko für einen Verlust der Attraktivität, solche Phase I Studien bzw. generell Single- Center Studien in Deutschland durchzuführen.

**Deutsche Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e.V.**

Insbesondere dann, wenn es andere Länder in Europa gibt, die kürzere Bewertungsfristen umsetzen werden - laut unserem Kenntnisstand plant z.B. Belgien, die dort bereits bestehenden kurzen Fristen von 15 Tagen (für Phase I Studien) und 28 Tagen (für Phase II-IV Studien), auch zukünftig beizubehalten.

Dies sind aus Sicht der DGPharMed die kritischen Punkte, die auf jeden Fall der Klärung bedürfen.

Darüber hinaus besteht an verschiedenen Stellen noch Bedarf für Klarstellungen oder Nachbesserungen am Referentenentwurf.

- 4) **§ 4 Abs. 25 AMG Ref-E** - Unterscheidung zwischen „Prüfer“ und „Hauptprüfer“: Die EU-Verordnung gibt hierzu zwar eine klare Definition, auf die das AMG verweist. In der bisher gültigen Regelung im AMG gab es nur „den Prüfer“, der im Falle von mehreren Personen als „Leiter einer Prüfgruppe“ bezeichnet wurde (siehe § 4 Abs. 25 AMG: „...Wird eine klinische Prüfung in einer Prüfstelle von einer Gruppe von Personen durchgeführt, so ist der Prüfer der für die Durchführung verantwortliche Leiter dieser Gruppe.“). Aus dem neu eingeführten alleinigen Verweis auf die Regelungen in der *Verordnung (EU) 536/2014* Art. 2, Abs. 25, resultiert, dass seitens der Sponsoren wieder nicht nur pro Prüfstelle ein Prüfer und ein Stellvertreter zu benennen sind, sondern mehrere „Prüfer“. Zwar müssen die Antragsteller die Prüfer nach §67 AMG nicht mehr melden, gemäß der EU-CTR Artikel 25 Nr. 1b müssen allerdings Dokumente zu „Prüfern“ im Dossier vorgelegt werden. D.h., wenn das AMG an dieser unseres Erachtens sinnvollen und vereinfachenden Präzisierung der notwendigen Dokumentation festhalten möchte, müsste die klare Abgrenzung in diesem Artikel erfolgen. Auch wäre es sinnvoll, an dieser Stelle den Begriff des „Teams“ analog der EU-Verordnung einzuführen und zu definieren. Ggf. ist zu überlegen, ob bereits hier der Arztvorbehalt eingefügt werden sollte (s.u., Punkt 8).
- 5) **§ 10a AMG Ref-E** – Kennzeichnung von Prüf- und Hilfspräparaten: Die zwingend erforderliche Kennzeichnung in deutscher Sprache kann ein Nachteil im internationalen Umfeld sein. Die EU-CTR würde z.B. auch auf der direkten Verpackung der Prüfmedikation eine rein englische Kennzeichnung erlauben und überlässt die weitergehende Regelung den Mitgliedstaaten (Art. 69 der EU-CTR). Es wäre zu überdenken, ob z.B. eine rein englischsprachige Kennzeichnung auf der direkten Verpackung ausreichend wäre, sofern die wortgleiche Kennzeichnung in der nationalen Sprache in einem Begleitschreiben erfolgt und das betroffene Prüfpräparat nicht an Patienten ausgehändigt werden soll.
- 6) **§ 40 Abs. 5 AMG Ref-E** – Genehmigungsverfahren: Behörden sollten weiterhin relevante Erkenntnisse aus Inspektionen von Prüfzentren an die nationale Ethik-Kommissionen übermitteln dürfen.
- 7) **Absatz 8 in § 40 AMG Ref-E** - Fristen für Phase-I-Studien und rein nationale klinische Prüfungen: Für rein monozentrische Phase-I-Studien und rein nationale klinische Prüfungen sollte eine schnellere Genehmigung möglich sein (siehe oben).
- 8) **§ 40b Abs. 2 AMG Ref-E** – Aufklärungsgespräch durch einen Arzt/Zahnarzt: Der Text erscheint hier zu einschränkend, da nur vom „Prüfer“ gesprochen wird. In Kombination mit Art 4 Abs. 25 AMG Ref-E würde dies unseres Erachtens bedeuten, dass jeder Arzt/Zahnarzt, der ein Aufklärungsgespräch vornimmt, vorab der Behörde gemeldet werden muss. In der EU-Verordnung wird dagegen explizit vom Prüfer oder einem „Mitglied des

**Deutsche Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e.V.**

Prüfungsteams, das Arzt oder, bei zahnmedizinischer Prüfung, Zahnarzt ist“ gesprochen (29 Absatz 2 Buchstabe c der Verordnung (EU) Nr. 536/2014). Hier sollte der Entwurf angepasst werden (s.o. unter Punkt 4).

- 9) **§ 40 b Abs. 4 AMG Ref-E** - Klinische Prüfungen an nicht einwilligungsfähigen Personen: Hier wären weitere Ausführungen hilfreich, z.B. wie werden bei solchen klinischen Prüfungen die Placebo-Frage bzw. der „Sekundärnutzen“ einer Prüfungsteilnahme beurteilt? So hat z.B. ein Patient bei einer Versuchsanordnung mit einem add-on Placebo keinen direkten Nutzen bei Teilnahme an der Studie, mitunter aber einen sekundären Nutzen, z.B. durch die intensivere Überwachung bei Teilnahme an der Studie.
- 10) **§ 42b AMG Ref-E – Veröffentlichung der Ergebnisse klinischer Prüfungen**: Gemäß EU-CTR in Kombination mit der EMA-Policy 0070 soll ja neu auf europäischer Ebene eine solche Berichtspflicht der Ergebnisse klinischer Prüfungen sichergestellt werden? Es sollte klargestellt werden, dass diese Regelung ausschließlich klinische Prüfungen in Drittstaaten betreffen, die von Sponsoren mit Sitz in Deutschland durchgeführt werden.
- 11) **§ 62 AMG Ref-E** - Nebenwirkungsmeldungen bei biologischen Arzneimitteln: Hier sollte die Klarstellung erfolgen, dass der Name der Arzneimittel und die Herstellungsladung genau angegeben werden „müssen“. Bisher heißt es im Referentenentwurf „sollten“:
- 12) **§ 66 Abs. 1 Satz 2 AMG Ref-E** - Duldung und Mitwirkungspflichten: In der jetzigen Fassung würde dies eine deutliche Ausweitung der bisherigen Duldungs- und Mitwirkungspflichten bedeuten. So würden anstelle des bisherigen „Leiter der klinischen Prüfung“ in Zukunft alle Hauptprüfer und Prüfer „sowie deren Vertreter“ (?) unter die neuen Vorgaben fallen.
- 13) **§ 73 AMG Ref-E** - Einführung von Prüfpräparaten: Es sollen im Sinne des Artikels 2 Absatz 2 Nummer 8 der EU-CTR und gemäß Artikel 59 EU-CTR auch nicht zugelassene Arzneimittel als Hilfspräparate zum Zweck der Verwendung in einer klinischen Prüfung gemäß Prüfplan eingeführt werden können.  
*Anmerkung*: In der Begründung des Referentenentwurfs wird hierbei auch auf die Landesbehörden verwiesen. Aus Sicht der DGPharmed ist die Rolle der Landesbehörden dann aber noch erklärungsbedürftig, da im neuen nationalen Verfahren gemäß EU-CTR ja keine Zuständigkeiten mehr vorgesehen sind?

Weiterhin wären für die anstehende Ausgestaltung der Verfahrensordnung und des Geschäftsverteilungsplans unseres Erachtens folgende Punkte zu berücksichtigen:

- 14) In der Verfahrensordnung und im Geschäftsverteilungsplan wäre auch zu klären, welche EK bei wesentlichen Änderungen zuständig sein soll. Sinnvoll wäre, die gleiche Ethikkommission zu involvieren.
- 15) Monozentrische Studien in Deutschland sollten nach der Verfahrensordnung und des Geschäftsverteilungsplan durch die dann „lokale“ EK beurteilt werden, sofern diese registriert ist.
- 16) Die Verfahrensordnung sollte im Bereich Gebühren regeln, dass für selbstfinanzierte, akademische Studien Gebührenermäßigungen vorgesehen werden.

**Deutsche Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e.V.**

Da im Referentenentwurf auch Änderungen des HWG vorgesehen sind, möchten wir anregen, auch Artikel 1 anzupassen:

- 17) **§1 Abs. 8 HWG.Ref-E**, sollte wie folgt ergänzt werden, um die Kommunikation von RMP Educational Material an Laien zu klären:

Das Gesetz findet ferner keine Anwendung auf die auf Anforderung einer Person erfolgende Übermittlung der nach den §§ 10 bis 11a des Arzneimittelgesetzes für Arzneimittel vorgeschriebenen vollständigen Informationen, Informationen im Rahmen der §§ 63 (b) und 28 Absatz 3 (a) und (b) und des öffentlichen Beurteilungsberichts für Arzneimittel nach § 34 Absatz 1a Satz 1 Nummer 2 des Arzneimittelgesetzes und auf die Bereitstellung dieser Informationen im Internet.

Wir bedanken uns für die Berücksichtigung unsere Kommentare und verbleiben mit den besten Grüßen,

Im Namen der DGPharMed

~~Dr. Susanna Kienle, Head of Regulatory Affairs, Pfizer, 14109 Berlin~~

~~Dr. Ingrid Kienle, Head of Regulatory Affairs, Pfizer, 14109 Berlin~~

An der Ausarbeitung der Stellungnahme haben mitgewirkt:

Dr. Monika Boos, BoosConsulting, Paul-Löbe-Weg 10, 64572 Büttelborn

Dr. Andreas Eisenmenger, NCT Studienzentrale, Im Neuenheimer Feld 350, 69120 Heidelberg

Prof. Dr. Christoph H. Gleiter, CenTrial GmbH; Paul-Ehrlich-Str. 5, 72076 Tübingen

Dr. Sabine Poltermann, Drug Safety & Epidemiology, Novartis Pharma GmbH, 90429 Nürnberg

Dr. Ingo Rath, CliPS - Clinical Project Services®, Malvenweg 51, 48163 Münster

Dr. Susanne Schäffer, Project Manager, Charité Research Organisation GmbH, Charitéplatz 1, 10117 Berlin

Dr. Carsten Wieser, Grünenthal GmbH, Zieglerstraße 6, 52078 Aachen

Der Stellungnahme-Entwurf des vfa lag den Autoren vor und wurde zum Teil berücksichtigt.

