

Referentenentwurf BMG zur Fortschreibung der Blut- und Gewebevorschriften

Stellungnahme von

Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH)
Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)
Deutsche Hämophiliegesellschaft (DHG)

zu Aspekten der

Dokumentation der Hämophilietherapie gem. TFG §§ 14, 21 und 21a

Zum Stand des Deutschen Hämophilieregisters (DHR)

Die oben genannten Fachgesellschaften sehen im DHR ein sinnvolles Instrument zur Stärkung der Pharmakovigilanz, zur Verbesserung der Bedarfsplanung und zur Erhöhung der Transparenz der Therapie. Wir sind allerdings besorgt, dass das DHR in seiner jetzigen technischen und strukturellen Anlage gar nicht in der Lage ist, diese Ziele zu erfüllen.

So waren laut einer Publikation des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) im November 2012 bereits 1632 Patienten in der Einzelmeldung erfasst,¹ ohne dass aus diesem Bestand bis heute klinisch oder wissenschaftlich relevante Daten präsentiert wurden. Wir vermuten, dass dies gar nicht möglich ist.

Die im Referentenentwurf genannten weiteren „zu erwartenden Ergebnisse, [die] ... einen wesentlichen Erkenntnisgewinn über die aktuelle Versorgungssituation Hämophilie-Erkrankter erwarten [lassen], und ... eine Voraussetzung für die Erarbeitung wissenschaftlich fundierter Leitlinien für die Hämophilie-Behandlung darstellen sollen“ (S. 53) sind mit dem DHR in seiner jetzigen Form keinesfalls zu erzielen. Dies liegt nicht, wie im Referenten-Entwurf falsch dargestellt, allein an der „Unvollständigkeit der erhobenen Angaben“, sondern an wesentlichen strukturellen Mängeln des Registers und seiner technischen Umsetzung.

Von einem für klinische und wissenschaftliche Fragestellungen nutzbares Krankheitsregister ist zu fordern:

- Erfassung klinischer relevanter, nützlicher Endpunkte
- Vertretbarer Aufwand in der Dokumentation
- Qualitätskontrolle durch Monitoring
- Anpassung an neue wissenschaftliche und technische Entwicklungen
- Regelmäßige Präsentation relevanter Daten aus dem Register, Rückmeldung an teilnehmende Ärzte

Keiner dieser Aspekte ist vom DHR in seiner jetzigen Form erfüllt. Die Umsetzung ist Sache des DHR-Lenkungsausschusses, dem auch die Fachgesellschaft GTH angehört. Sie hat im Februar 2016 neue Mitglieder für den Lenkungsausschuss ernannt, die derzeit mit PEI-

¹ Hesse et al. Hämostaseologie 2013; 33 (Suppl 1): S15–S21

Mitarbeitern den Status quo des Registers untersuchen. Absehbar konfliktrichtig ist der im Kooperationsvertrag verankerte Finanzierungsvorbehalt für allfällige Änderungen am Register. Die Fachgesellschaften werden nicht in der Lage sein, Änderungen am Register oder Maßnahmen zur Qualitätskontrolle und Datenaufarbeitung zu finanzieren.

Insofern fordern die hier vertretenen Fachgesellschaften eine Neuauflage des DHR sowie die Schaffung der personellen und finanziellen Voraussetzungen beim PEI, die zum Betreiben eines nutzbaren klinischen Hämophilieregisters erforderlich sind.

Eine gesetzlich verankerte Pflicht zur Einzelmeldung im DHR ist grundsätzlich richtig, aber sinnvollerweise der letzte Schritt auf dem Weg zu einem funktionierenden Register. Dem BMG muss bewusst sein, dass das Register in seiner jetzigen Anlage nicht nutzbar ist und dringend einer Neuauflage bedarf. Dafür werden finanzielle Ressourcen benötigt, die im aktuellen Referentenentwurf nicht vorgesehen sind. Wir empfehlen die Anhörung der auf der Arbeitsebene beteiligten Mitarbeitern der GTH (Prof. Dr. A. Tiede, PD Dr. K. Kurnik) und des PEI (PD Dr. D. Stahl).

Im Weiteren kommentieren wir konkrete Aspekte des Referentenentwurfs, die unseres Erachtens einer Korrektur bedürfen.

S. 12f: TFG § 14, Verpflichtung zur halbjährlichen Kontrolle der Substitutionsdokumentation

Die Häufigkeit von Therapiekontrollen einschl. Kontrollen der Dokumentation festzulegen, ist eine genuin ärztliche Aufgabe. Es ist nicht sinnvoll, Intervalle für solche Kontrollen in einem Gesetz vorzuschreiben. Sie sind auch nicht in Ländern üblich, die bereits funktionierende Register haben (z.B. Großbritannien, Österreich).

Halbjährliche oder häufigere Kontrollen sind für Patienten sinnvoll, die regelmäßig behandelt werden, d.h. in der Regel bei schwerer Hämophilie. Patienten mit milder Hämophilie oder einem milden von-Willebrand-Syndrom werden nur selten mit Faktorenkonzentraten behandelt und stellen sich meist jährlich oder noch seltener im Hämophiliezentrum vor. Diese Patienten grundsätzlich zu einer halbjährlichen Kontrolle ihrer Dokumentation zu verpflichten, ist nicht sinnvoll und erzeugt zusätzliche Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung.

S. 13: TFG § 14: Übermittlung von Therapiedaten durch kurzzeitig behandelnde Einrichtungen an das Hämophiliezentrum

Obwohl diese Übermittlung schon mehrere Jahre auch im Rahmen der Sammelmeldung nach TFG § 21 vorgesehen ist, findet sie de facto **nicht** statt. Arztbriefe von nicht spezialisierten Einrichtungen enthalten praktisch nie die für eine ordnungsgemäße Dokumentation notwendigen Angaben. Die Nachfrage durch das Hämophiliezentrum ist äußerst mühsam und selten erfolgreich.

Will man gesetzlich festschreiben, dass die Dokumentation der Substitution in kurzzeitig behandelnden Einrichtungen durch das Hämophiliezentrum zu erfolgen hat, muss klar geregelt werden, dass es sich hierbei um eine Bringpflicht der Einrichtung handelt. Nach unserer Erfahrung in den Hämophiliezentren wäre eine Holpflicht in der derzeitigen Situation nicht umsetzbar. Nicht selten erfahren wir erst Wochen oder Monate nach einer solchen

Behandlung davon. Es würde einen erheblichen Personaleinsatz verlangen, die Daten zu beschaffen (Identifikation einer zuständigen Person in der kurzfristig behandelnden Einrichtung, Organisation der evtl. schon archivierten Akten, Rekonstruktion der benötigten Informationen usw.). Die Zuarbeit der Mitarbeiter kurzfristig behandelnder Einrichtungen ist unter Umständen auch nicht gegeben, wenn es keine Verpflichtung dazu gibt.

Wir schlagen deshalb vor, die kurzfristig behandelnde Einrichtung (ggf. ihren Transfusionsverantwortlichen oder -beauftragten) zur Übermittlung der relevanten Daten konkret zu verpflichten (Bringpflicht).

S. 14: TFG § 21a: Deutsches Hämophilie-Register

Das DHR ist ein Kooperationsprojekt von PEI, GTH und den Patientenverbänden DHG und IGH. Es wird nicht vom PEI geführt, sondern ist dort lediglich technisch angesiedelt. Wir fordern, dies in der Formulierung von §21a angemessen zu berücksichtigen.

Da es sich beim DHR um ein *klinisches* Register handelt, das gemäß seiner im Referentenentwurf genannten Ziele weit über regulatorische Aufgaben hinausgehen soll, ist eine aktive Beteiligung der wissenschaftlichen Fachgesellschaften obligat. Sie bringen die klinische Expertise ein, die im PEI nicht vorhanden sein kann. Eine Beschreibung dieser Kooperation im Geiste des existierenden Kooperationsvertrages sollte auch im Gesetz Eingang finden.

Wie bereits oben erläutert, sehen wir eine Rückmeldung von Daten aus dem Register an die Ärzteschaft für dringend erforderlich. Das PEI muss hierzu sowohl gesetzlich verpflichtet als auch in die Lage versetzt werden. Dies ist für die Akzeptanz des Registers in der Ärzteschaft und bei Patienten unbedingt erforderlich.

S. 31: Erfüllungsaufwand

Die Tabelle wurde mit dem Berufsverband der Deutschen Hämostaseologen (BDDH) eingehend diskutiert.

Punkt 2: Eine Durchsicht der schriftlichen Dokumentationsunterlagen des Patienten wird demnach nicht an Hilfspersonal delegiert und ist mit dem Satz Fallgruppe A zu berechnen. Auch der Aufwand zur Pflege des Datenbestandes bei elektronischer Dokumentation ist grob zu niedrig kalkuliert. Nach unserer bisherigen Erfahrung ist es sehr aufwändig, Patienten zur Anwendung dieser Systeme zu trainieren. Es sind regelmäßig Nachschulungen erforderlich, da Eingabemasken missverstanden werden und Daten nicht plausibel sind. Wir kalkulieren für die Durchsicht von Papier- und elektronischer Dokumentation gleichermaßen 60 Minuten pro Fall alle 6 Monate. Diese Arbeit erfolgt von Ärzten (Fallgruppe A).

Punkt 3: Die Recherche zu Therapien in auswärtigen Behandlungseinrichtungen ist mit 15 Minuten nicht machbar. Sofern man hier eine Holpflicht des Hämophiliezentriums verankern möchte (wovon wir aus anderen Gründen abraten), ist ein Aufwand von 3 Stunden realistisch. Sofern man eine Bringpflicht der kurzfristig behandelnden Einrichtung verankert, sind die hier vorgesehenen 15 Minuten für die Durchsicht korrekt übermittelter Unterlagen realistisch, nicht jedoch für Nachfragen und Mahnungen im Falle unvollständiger oder ganz fehlender Daten. Wir sehen deshalb hier einen Aufwand von durchschnittlich 1 Stunde.

Punkt 5: Die Eingabemaske des PEI ist nicht benutzerfreundlich und nicht zeitgemäß. 30 Minuten sind selbst für die reine Eingabe perfekt vorbereiteter Daten nicht ausreichend. Die Aufbereitung der Daten vor der Eingabe ist zusätzlich erforderlich, da der Nutzer bei

Eingabepausen sehr schnell automatisch ausgeloggt wird, was wieder erhebliche Zeit in Anspruch nimmt. Wir sehen einen Zeitbedarf von 60 Minuten pro Fall.

S. 33: Nutzung elektronischer Dokumentationssysteme

Es gibt derzeit zwei nutzbare Systeme:

- Smart Medication (Eigentümer Verein zur Förderung der Telemedizin in der Hämophilie VFTH e.V.)
- HaemoAssist 2 (Eigentümer Pfizer Deutschland GmbH)

Beide Systeme werden von der Pharmaindustrie finanziert, entweder direkt (HaemoAssist) oder indirekt (Smart Medication über Spenden an VFTH e.V.). Einige Hämophiliezentren nutzen diese System, wenngleich sie sich dabei in einem sehr sensiblen Bereich dem Risiko von Interessenskonflikten aussetzen. Es ist unklar, ob eine Finanzierung dieser Systeme vor dem Hintergrund der sich ändernden Praxis zur Bekämpfung von Korruption im Gesundheitssystem künftig noch möglich ist, da keine Gegenleistung an die Pharmaindustrie erfolgt und damit der Verdacht auf strafbare Korruption gegeben sein kann. Die Schnittstellen zwischen diesen Systemen und dem DHR sind schlecht entwickelt, aufwändig und störanfällig. Das PEI betrachtet die Lösung der Schnittstellenproblematik als Angelegenheit des Anbieters des elektronischen Dokumentationssystems, also der Pharmaindustrie.

Der Referentenentwurf geht davon, dass ein funktionsfähiges elektronisches Dokumentationssystem vorhanden sei und aufgrund des Eigeninteresses der Ärzte nicht Gegenstand der Einrichtung des DHR sei. Dem ist aus den o.g. Gründen zu widersprechen. Das DHR wird ohne ein robustes elektronisches Dokumentationssystem nicht funktionieren. Die derzeitige Situation ist äußerst vulnerabel und als langfristige Grundlage des Registers nicht tragfähig. Wir verweisen auf die Situation in anderen europäischen Ländern mit funktionierendem Register (z.B. Großbritannien), wo die elektronische Dokumentation selbstverständlich nicht von der Pharmaindustrie organisiert wird.

Dienste der Telematikinfrastuktur (TI) nach § 291b, Absatz 1e SGB V sind zu verwenden, sobald diese für Vertragsärzte verfügbar sind. Die Gesellschaft für Telematikanwendungen der Gesundheitskarte mbH legt bis zum 31.03.2017 ein Zulassungsverfahren fest. Von dieser Seite sind somit Regelungen zur eindeutigen Identifikation von Patient, Arzt und ggf. Behörde zu erwarten, ferner Standards zum Datentransfer und zum Datenschutz. Es muss sichergestellt werden, dass ein elektronischer Transfer von Daten in das DHR auch unter diesen sich ändernden Bedingungen erfolgen kann. Es wäre nicht akzeptabel, die elektronisch schon vorhandenen Daten im Zweifel in Online-Masken des PEI abzutippen! Das PEI muss verpflichtet und in die Lage versetzt werden, eine DHR-Anbindung an die sich entwickelnde TI zu gewährleisten.

Wir fordern deshalb die Schaffung eines zeitgemäßen elektronischen Dokumentationssystems ohne Abhängigkeit von der Pharmaindustrie im Rahmen einer Neuauflage des DHR. Sofern zugelassene Dienste der Telematikinfrastuktur (TI) verfügbar werden, sind diese einzubinden.

Maßnahmen zur Qualitätssicherung

Die im Referentenentwurf genannten Ziele eines klinischen Registers sind nur erfüllbar, wenn zeitgemäße Minimalstandards eingehalten werden. Eine Datenquellen-Verifizierung (Monitoring) gehört unbedingt dazu. Das PEI sollte hierzu verpflichtet und in die Lage versetzt werden.

S. 35: Erwartungen an den Erfolg des DHR

Wir halten nach unserer bisherigen Erfahrung die Annahme, dass 90% der Patienten der Einzelerfassung zustimmen werden, für nicht realistisch. Etwa ein Viertel der Patienten lehnt eine Teilnahme am DHR grundsätzlich ab. In der Praxis wird von ersten Patienten berichtet, die nach 8 Jahren Einzelerfassung fragen, was mit ihren Daten geschieht und überlegen, ihre Einwilligung zurückzunehmen. Diese Warnzeichen müssen ernst genommen werden. Wir benötigen dringend realistische Erwartungen und die Rückmeldung brauchbarer Daten an Ärzteschaft und Patienten. Das PEI muss dazu verpflichtet werden. Die Fachgesellschaften unterstützen das PEI im Rahmen des Lenkungsausschusses und auf der konkreten Arbeitsebene.

Zum Begriff des „Hämophiliebehandlers“ (überall im Text)

Ärzte, die Hämophiliepatienten behandeln, sollten nicht als „Hämophiliebehandler“ titulierte werden. Der Begriff des *Behandlers* wurde vom NS-Regime eingeführt, um jüdische Ärzte zu diskriminieren, denen aufgrund der Vierten Verordnung zum Reichsbürgergesetz vom 25. Juli 1938 die Approbation als Arzt entzogen worden war.²

Wir schlagen vor, ärztliche Personen, die Hämophiliepatienten behandeln, im hier vorliegenden Kontext einfach als „behandelnde Ärzte“ zu bezeichnen oder das „Hämophiliezentrum“ als Behandlungseinrichtung zu benennen.

Redaktion und Koordination im Auftrag der Fachgesellschaften:
Prof. Dr. med. Andreas Tiede
Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation
Medizinische Hochschule Hannover
Email: tiede.andreas@mh-hannover.de

² <https://de.wikipedia.org/wiki/Krankenbehandler>

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Bundesministerium für Gesundheit
Referat Blut, Blutprodukte, Sera, Impfstoffe, Gewebe
z. Hd. Prof. Dr. K. Keller
Rochusstraße 1
53123 Bonn

Referatspostfach 113@bmg.bund.de

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel.: 030 27876089-0
Fax: 030 27876089-18
info@dgho.de

12. September 2016

Stellungnahme zum Referentenentwurf

Gesetzgebungsvorhaben zur Fortschreibung der Blut- und Gewebevorschriften

veröffentlicht am 24. August 2016

1. Zusammenfassung

Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie begrüßt alle Ansätze zur Verbesserung der Sicherheit der Versorgung von Patienten mit Blut- und Gewebepreparaten. Gleichzeitig unterstützt sie das im Referentenentwurf ausgegebene Ziel einer Vereinfachung und Harmonisierung bisheriger Vorschriften und bedankt sich für die Gelegenheit zur Stellungnahme.

Leider enthält der vorliegende Referentenentwurf eine Reihe von Vorschlägen, die nicht zur Vereinfachung sondern zu einer erheblichen bürokratischen Überfrachtung von Genehmigungsverfahren führen werden. Hierzu gehören insbesondere:

- Patientenspezifische Modifikationen von Routineverfahren bei nicht-routinemäßiger Herstellung (§4b Absatz 2): Hier schlagen wir einen Report statt eines aufwändigen Genehmigungsverfahrens vor.
- Genehmigungsverfahren für ATMP, die aus gentechnisch veränderten Organismen bestehen oder solche enthalten: Wir begrüßen die Aufnahme dieses Themenkomplexes. Allerdings sind die neuen Absätze (9) und (10) im §4b, die für dieses Verfahren eingeführt werden, in der Regelungstiefe so detailliert und restriktiv, dass sie die unabhängige, universitäre Forschung z. B. auf dem Gebiet von CAR-T Zellen, in Deutschland erheblich behindern oder vollständig verhindern werden.
- Versagen einer Genehmigung: der Begriff der „Zuverlässigkeit“ ist im Text nicht definiert.
- Zusätzliche Angaben im Genehmigungsverfahren (§ 21a Absatz 2 Satz 1): Die neuen Festlegungen gehen hinsichtlich der Genehmigungen bei hämatopoetischen Stammzellen weit über das bisher geforderte Maß hinaus, obgleich seit Jahrzehnten ein nicht-industrieller und nur auf eine Person

Geschäftsführender Vorsitzender	Vorsitzender	Mitglied im Vorstand	Mitglied im Vorstand
Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer	Prof. Dr. med. Michael Hallek	Prof. Dr. med. Diana Lüftner	Prof. Dr. med. Florian Weißinger

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/027/37906 • USt-IdNr. DE263662397

Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754

IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF
info@dgho.de • www.dgho.de

gerichteter, sicherer Herstellungsprozess bekannt ist. Die Begründung für eine solche, rein bürokratisch scheinende Restriktion fehlt. Das betrifft auch das Vorlegen weiterer Studienergebnisse bei lange etablierten, sicheren Herstellungsverfahren.

- Verbringen von Gewebezubereitungen aus der EU bzw. dem Europäischen Wirtschaftsraum nach Deutschland: Die jetzt vorgesehene Regelung einer obligaten, vorherigen Genehmigung durch das PEI gefährdet die Versorgung schwerkranker Patienten mit lebensrettenden hämatopoetischen Stammzellen aus dem europäischen Raum.
- Zukünftige Genehmigung von Richtlinien der Bundesärztekammer durch das Bundesministerium für Gesundheit: Der Stand des Wissens sollte durch die Vertreter der wissenschaftlichen Medizin und nicht durch den Staat definiert werden.
- Mit dem geplanten Hämophilie-Register wird ein neuer Weg begangen. Erfahrungen mit dem bisher bestehenden Hämophilie-Register sind unbefriedigend. Aus Sicht der DGHO ist eine unabhängige Trägerschaft erforderlich. Die Governance-Struktur soll alle Betroffenen (Fachgesellschaften, Patientenvertreter, Institutionen, u. a.) berücksichtigen. Durch eine regelmäßige externe Begutachtung soll das Erreichen der gesetzten Ziele überprüft werden. Zu weiteren Aspekten des Hämophilie-Registers verweisen wir auf die zusätzliche, gemeinsame Stellungnahme von DGHO, DGTI, GTH und DHG.
- Aus Sicht der DGHO ist besonderes Augenmerk auf eine unabhängige Trägerschaft und eine Governance-Struktur unter Beteiligung aller Betroffenen (Fachgesellschaften, Patientenvertreter, Institutionen) zu legen.

1. Genehmigungsverfahren nach § 4b Absatz 2 AMG – Nicht-routinemäßige Herstellung

Das Genehmigungsverfahren nach § 4b des Arzneimittelgesetzes (AMG) für Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) nach § 4b Absatz 2 AMG wird überarbeitet. Die Definition des Begriffs der „nicht routinemäßigen Herstellung“ in § 4b Absatz 2 AMG wird aufgrund der bisherigen Erfahrungen angepasst. Die in § 21a Absatz 2 und 3 AMG genannten Unterlagen werden für Anträge auf Genehmigung nach § 4b Absatz 3 AMG um zusätzlich vorzulegende Angaben und Unterlagen ergänzt:

<p>AMG alt:</p> <p>(2) Nicht routinemäßig hergestellt im Sinne von Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 werden insbesondere Arzneimittel,</p> <p>1. die in geringem Umfang hergestellt werden, und bei denen auf der Grundlage einer routinemäßigen Herstellung Abweichungen im Verfahren vorgenommen werden, die für einen einzelnen Patienten medizinisch begründet sind,</p>	<p>Referentenentwurf:</p> <p>§ 4b wird wie folgt geändert:</p> <p>a) Absatz 2 wird wie folgt gefasst:</p> <p>(2) „ Nicht routinemäßig hergestellt im Sinne von Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 werden insbesondere Arzneimittel,</p> <p>1. die in so geringem Umfang hergestellt und angewendet werden, dass nicht zu erwarten ist, dass hinreichend klinische Erfahrung gesammelt werden kann, um das Arzneimittel umfassend bewerten zu können, ...</p>
---	--

Stellungnahme DGHO: Der bisherige Gesetzestext erlaubt auch die Durchführung von patientenspezifischen Modifikationen von Routineverfahren. Angesichts dessen, dass Genehmigungen nach §4b ohnehin rar sind, sollte keine weitere Einschränkung vorgenommen werden. Die im Referentenentwurf

vorgesehene Einschränkung der *Hospital Exemption* führt zu weiterem bürokratischem Aufwand ohne inhaltliche Begründung.

Vorschlag DGHO: Änderung streichen.

	<p>Referentenentwurf:</p> <p>Absatz 3 wird wie folgt gefasst:</p> <p>....</p> <p>Zusätzlich zu den Angaben nach § 21a Absatz 2 Satz 1 sind dem Antrag auf Genehmigung folgende Angaben und Unterlagen beizufügen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Angaben zu den spezialisierten Einrichtungen der Krankenversorgung, in denen das Arzneimittel angewendet werden soll, 2. die Anzahl der geplanten Anwendungen oder Patienten im Jahr, 3. Angaben zur Dosierung,
--	--

Stellungnahme DGHO: Wenn diese Angaben Teil der Genehmigung sind, muss auch jede Änderung genehmigt werden. Das führt zu weiterem bürokratischem Aufwand, ggf. auch zur Verzögerung von Therapien. Diese Informationen könnten besser als Report an das PEI gegeben werden.

Vorschlag DGHO: Übernahme des im neuen Absatz 7 des §4b für die gentechnischen Organismen vorgesehenen Verfahrens:

Der Inhaber der Genehmigung hat der zuständigen Bundesoberbehörde in bestimmten Zeitabständen, die die zuständige Bundesoberbehörde durch Anordnung festlegt, über den Umfang der Herstellung und über die Erkenntnisse für die umfassende Beurteilung des Arzneimittels zu berichten.

2. Genehmigungsverfahren für ATMP, die aus gentechnisch veränderten Organismen

Das Genehmigungsverfahren für ATMP, die aus gentechnisch veränderten Organismen (GVO) bestehen oder solche enthalten, wird vereinfacht. In Zukunft wird in Anlehnung an die Regelung für die klinische Prüfung mit GVO-haltigen Arzneimitteln (§ 9 Absatz 4 der GCP-Verordnung) die Genehmigung nach § 4b AMG durch das Paul-Ehrlich-Institut auch die Genehmigung nach dem Gentechnikgesetz umfassen.

Stellungnahme DGHO: Dieser Komplex des Referentenentwurfs ist zu begrüßen. Das Verfahren betrifft z.B. die CAR-T Zellen. Eine Zusammenfassung und Vereinfachung des Verfahrens ist sinnvoll.

Allerdings sind die neuen Absätze (9) und (10) im §4b, die für dieses Verfahren eingeführt werden, in der Regelungstiefe viel zu detailliert und restriktiv. Damit konterkarieren sie die zentrale Motivation des

Referentenentwurf einer Harmonisierung und Vereinfachung des Antragsverfahrens für den Anwender. Die Begründung "1 statt zuvor 2 Genehmigungsverfahren" bedeutet ja nicht, dass die Genehmigung einfacher wird. Der hier vorgesehene Erfüllungsaufwand ist nur von Industrieunternehmen mit entsprechenden Ressourcen zu leisten. So wird die unabhängige, universitäre Forschung in Deutschland es nicht schaffen, wieder Anschluss an die internationale Entwicklung zu finden.

Vorschlag DGHO: Überarbeitung der neuen Absätze (9) und (10) mit dem Ziel der Fokussierung auf inhaltliche Regelungen. Zur Identifikation unnötig detaillierter und überflüssiger Regelungen im Gesetztext bieten wir ausdrücklich die Kooperation mit Experten aus unserer Fachgesellschaft an.

3. Weitere Änderungen im Genehmigungsverfahren

Relevante Änderungen der einer Genehmigung nach § 4b AMG zugrunde liegenden Voraussetzungen sind derzeit nicht vollständig im Gesetz berücksichtigt. Das Verfahren für Änderungen der Unterlagen wird nun spezifisch in § 4b AMG geregelt.

<p>AMG bisher</p> <p>....</p> <p>Die Erlaubnis darf nur versagt werden, wenn</p> <p>1. eine angemessen ausgebildete Person mit der erforderlichen Berufserfahrung nicht vorhanden ist, die, soweit es sich um eine Entnahmeeinrichtung handelt, zugleich die ärztliche Person im Sinne von § 8d Abs. 1 Satz 1 des Transplantationsgesetzes sein kann,</p> <p>...</p>	<p>Referentenentwurf:</p> <p>§ 20b Absatz 1 Satz 3 wird wie folgt geändert:</p> <p>...</p> <p>d) Folgende Nummer 5 wird angefügt:</p> <p>5. „ die verantwortliche Person nach § 20b oder der Antragsteller die zur Ausübung ihrer oder seiner Tätigkeit erforderliche Zuverlässigkeit nicht besitzt.“</p>
--	--

Stellungnahme DGHO: Diese Einfügung wird mit den Vollzugserfahrungen der Länder begründet. Es fehlt eine klare Definition von „Zuverlässigkeit“. Die bisher aufgeführten Versagensgründe sind unserer Meinung ausreichend.

Vorschlag DGHO: Änderung streichen

<p>AMG bisher: § 21a Absatz 2 Satz 1</p> <p>(2) Dem Antrag auf Genehmigung sind vom Antragsteller folgende Angaben und Unterlagen beizufügen:</p> <p>1. der Name oder die Firma und die Anschrift des Verarbeiters,</p>	<p>Referentenentwurf: § 21a Absatz 2 Satz 1</p> <p>(2) Dem Antrag auf Genehmigung sind vom Antragsteller folgende Angaben und Unterlagen beizufügen:</p> <p>1. der Name oder die Firma und die Anschrift des Antragstellers und der Be- oder Verarbeiter,</p>
---	---

<p>2. die Bezeichnung der Gewebezubereitung,</p> <p>3. die Anwendungsgebiete sowie die Art der Anwendung und bei Gewebezubereitungen, die nur begrenzte Zeit angewendet werden sollen, die Dauer der Anwendung,</p> <p>4. Angaben über die Gewinnung und Laboruntersuchung der Gewebe sowie über die Be- oder Verarbeitung, Konservierung, Prüfung und Lagerung der Gewebezubereitung,</p> <p>5. die Art der Haltbarmachung, die Dauer der Haltbarkeit und die Art der Aufbewahrung,</p> <p>6. eine Beschreibung der Funktionalität und der Risiken der Gewebezubereitung,</p> <p>7. Unterlagen über die Ergebnisse von mikrobiologischen, chemischen und physikalischen Prüfungen sowie die zur Ermittlung angewandten Methoden, soweit diese Unterlagen erforderlich sind, sowie</p> <p>8. alle für die Bewertung des Arzneimittels zweckdienlichen Angaben und Unterlagen.</p>	<p>2. die Bezeichnung der Gewebezubereitung,</p> <p>3. die Bestandteile der Gewebezubereitung nach Art, Darreichungsform und Packungsgröße,</p> <p>4. die Anwendungsgebiete sowie die Art der Anwendung und bei Gewebezubereitungen, die nur begrenzte Zeit angewendet werden sollen, die Dauer der Anwendung,</p> <p>5. Angaben über die Gewinnung der Gewebe und die für die Gewinnung erforderlichen Laboruntersuchungen,</p> <p>6. Angaben zur Herstellungsweise, einschließlich der Be- und Verarbeitungsverfahren, der Prüfverfahren mit ihren Inprozess- und Endproduktkontrollen sowie der Verwendung von Elektronen-, Gamma- oder Röntgenstrahlen zur Verminderung der Keimzahl,</p> <p>7. die Art der Haltbarmachung, die Dauer der Haltbarkeit, die Art der Aufbewahrung und Lagerung der Gewebezubereitung,</p> <p>8. eine Beschreibung der Funktionalität und der Risiken der Gewebezubereitung,</p> <p>9. Unterlagen über die Ergebnisse von mikrobiologischen, chemischen, biologischen oder physikalischen Prüfungen sowie die zur Ermittlung angewandten Methoden, soweit diese Unterlagen erforderlich sind,</p> <p>10. Unterlagen über Ergebnisse von pharmakologischen und toxikologischen Versuchen,</p> <p>11. eine Nutzen-Risiko-Bewertung sowie</p>
---	---

	<p>12. bei hämatopoetischen Stammzellzubereitungen</p> <p>a) Angaben zur Dosierung des Wirkstoffs, b) Angaben zum Wirkstoff nach seiner Menge,</p> <p>13. alle für die Bewertung des Arzneimittels zweckdienlichen Angaben und Unterlagen.</p> <p>Die Ergebnisse nach Satz 1 Nummern 7 bis 10 sowie die Ergebnisse von klinischen Prüfungen oder sonstigen ärztlichen Erprobungen sind durch Unterlagen so zu belegen, dass aus diesen Art, Umfang und Zeitpunkt der Untersuchungen hervorgehen.</p> <p>§ 22 Absatz 4, 5 und Absatz 7 Satz 1 gilt entsprechend.“</p>
--	---

Stellungnahme DGHO: Die neuen Festlegungen, insbesondere nach Satz 1 Nummern 7 bis 10, gehen hinsichtlich der Genehmigungen bei hämatopoetischen Stammzellen weit über das bisher geforderte Maß hinaus, obgleich seit Jahrzehnten ein nicht-industrieller und nur auf eine Person gerichteter, sicherer Herstellungsprozess bekannt ist, siehe auch das zentral hinterlegte Gutachten der Fachgesellschaften zu den hämatopoetischen Stammzellen. Die Begründung für eine solche, rein bürokratisch scheinende Restriktion fehlt.

Vorschlag DGHO: Änderungen streichen, oder einen Abschnitt zur Möglichkeit der Fortführung bisher eingesetzter, lang bekannter und etablierter, nicht-industrieller Verfahren einfügen. Schwerpunkt ist hier die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen.

AMG bisher §21a	Referentenentwurf §21a
<p>(3) Für die Angaben nach Absatz 2 Nr. 3 kann wissenschaftliches Erkenntnismaterial eingereicht werden, das auch in nach wissenschaftlichen Methoden aufbereitetem medizinischem Erfahrungsmaterial bestehen kann. Hierfür kommen Studien des Herstellers der Gewebezubereitung, Daten aus Veröffentlichungen oder nachträgliche Bewertungen der klinischen Ergebnisse der hergestellten Gewebezubereitungen in Betracht.</p>	<p>In Absatz 3 Satz 1 wird die Angabe „Nummer 3“ durch die Wörter „Nummer 4, 8 und 10“ ersetzt und nach dem Wort „Erkenntnismaterial“ werden die Wörter „in Form von Ergebnissen von klinischen Prüfungen oder sonstigen ärztlichen Erprobungen“ eingefügt.</p>

Stellungnahme DGHO: Solche Studienergebnisse in der Form heutiger klinischer Prüfungen sind für die seit langem bekannten und praktizierten Verfahren in der geforderten Tiefe großenteils nicht vorhanden. Dennoch existiert umfangreiches, publiziertes Erfahrungsmaterial, das Wirksamkeit und Sicherheit dieser Verfahren beschreibt.

Vorschlag DGHO: Änderungen streichen, oder einen Abschnitt zur Möglichkeit der Fortführung bisher eingesetzter, lang bekannter und etablierter, nicht-industrieller Verfahren einfügen. Schwerpunkt ist hier die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen.

AMG bisher:	Referentenentwurf:
<p>(7) Der Antragsteller oder nach der Genehmigung der Inhaber der Genehmigung hat der zuständigen Bundesoberbehörde unter Beifügung entsprechender Unterlagen unverzüglich Anzeige zu erstatten, wenn sich Änderungen in den Angaben und Unterlagen nach Absatz 2 und 3 ergeben. Im Falle einer Änderung in den Unterlagen nach Absatz 3 darf die Änderung erst vollzogen werden, wenn die zuständige Bundesoberbehörde zugestimmt hat.</p>	<p>„Der Inhaber der Genehmigung ist verpflichtet, die zuständige Bundesoberbehörde zu informieren, wenn neue oder veränderte Risiken bei der Gewebezubereitung bestehen oder sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Gewebezubereitung geändert hat. § 29 Absatz 1a, 1d und 2 ist entsprechend anzuwenden. Folgende Änderungen dürfen erst vollzogen werden, wenn die zuständige Bundesoberbehörde zugestimmt hat:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. eine Änderung der Angaben über die Art oder die Dauer der Anwendung oder die Anwendungsgebiete, 2. eine Einschränkung der Risiken, 3. eine Änderung der Hilfsstoffe nach Art oder Menge, 4. eine Änderung der Darreichungsform, 5. eine Änderung des Be- oder Verarbeitungsverfahrens oder des Prüfverfahrens oder der Angaben über die Gewinnung und Laboruntersuchung der Gewebe sowie über die Konservierung, Prüfung und Lagerung der Gewebezubereitung, 6. eine Änderung der Art der Aufbewahrung und eine Verlängerung der Haltbarkeit und 7. bei hämatopoetischen Stammzellzubereitungen außerdem eine Änderung <ol style="list-style-type: none"> a) der Angaben über die Dosierung oder b) des Wirkstoffs nach seiner Menge. <p>Die Entscheidung über den Antrag auf Zustimmung muss innerhalb von drei Monaten ergehen. § 27 Absatz 2 gilt entsprechend.“</p>

Stellungnahme DGHO: Die bisherigen Regelungen sind ausreichend. Die neuen Vorschläge sind mit einem immensen zeitlichen Verzug belastet, der bis zum Aussetzen von Herstellungsgenehmigungen führen kann.

Vorschlag DGHO: Änderungen streichen

<p>AMG bisher §21a</p> <p>(9) Abweichend von Absatz 1 bedürfen Gewebezubereitungen, die in einem Mitgliedstaat der Europäischen Union oder in einem anderen Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum in den Verkehr gebracht werden dürfen, bei ihrem erstmaligen Verbringen zum Zweck ihrer Anwendung in den Geltungsbereich dieses Gesetzes einer Bescheinigung der zuständigen Bundesoberbehörde.</p>	<p>Referentenentwurf:</p> <p>g) Absatz 9 wird wie folgt geändert:</p> <p>aa) In Satz 1 wird das Wort „Gewebezubereitungen“ durch die Wörter „Gewebezubereitungen und hämatopoetische Stammzellzubereitungen aus dem peripheren Blut oder aus dem Nabelschnurblut gemäß Absatz 1 Satz 3“ ersetzt.</p>
--	--

Stellungnahme DGHO: Die jetzt vorgesehene Regelung sieht explizit vor, dass jedes Verbringen von allogenen, hämatopoetischen Stammzellen aus der EU bzw. dem Europäischen Wirtschaftsraum durch das PEI genehmigt werden muss. Dadurch wird die Versorgung schwerstkranker Patienten mit lebensrettenden allogenen, hämatopoetischen Stammzellen praktisch unmöglich gemacht.

Vorschlag DGHO: Änderungen streichen.

4. In die §§. 12a und 18 TFG wird aufgenommen, dass Richtlinien der Bundesärztekammer nach diesem Regelungen dem Bundesministerium für Gesundheit zur Genehmigung vorzulegen sind

	<p>Referentenentwurf Veränderung des Transfusionsgesetzes:</p> <p>1. Dem § 12a wird folgender Absatz 3 angefügt:</p> <p>(3) „ Die Richtlinien nach Absatz 1 sowie deren Änderungen sind von der Bundesärztekammer dem Bundesministerium für Gesundheit zur Genehmigung vorzulegen. Das Bundesministerium für Gesundheit kann von der Bundesärztekammer im Rahmen des Geneh-</p>
--	---

	<p>migungsverfahrens zusätzliche Informationen und ergänzende Stellungnahmen anfordern.“</p> <p>Und:</p> <p>Dem § 18 wird folgender Absatz 3 angefügt:</p> <p>(3) „ Die Richtlinien nach Absatz 1 sowie deren Änderungen sind von der Bundesärztekammer dem Bundesministerium für Gesundheit zur Genehmigung vorzulegen. Das Bundesministerium für Gesundheit kann von der Bundesärztekammer im Rahmen des Genehmigungsverfahrens zusätzliche Informationen und ergänzende Stellungnahmen anfordern.“</p>
--	---

Stellungnahme DGHO: Die jetzt vorgesehene Regelung sieht vor, dass die Richtlinien der Bundesärztekammer nicht mehr allein nach dem Stand des Wissens sondern erst nach Genehmigung durch das Bundesministerium für Gesundheit erstellt und veröffentlicht werden. Hier kommen unangenehme Assoziationen mit der deutschen Vergangenheit vor der Wiedervereinigung auf.

Vorschlag DGHO: Änderungen streichen

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Mathias Freund (Rostock), Prof. Dr. Wolfgang Herr (Universitätsklinikum Regensburg, Klinik & Poliklinik für Innere Med. III, Regensburg) und Prof. Dr. Nicolaus Kröger (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Stammzelltransplantation, Hamburg; Geschäftsführender Vorsitzender der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation e.V. (DAG-KBT)) erstellt.

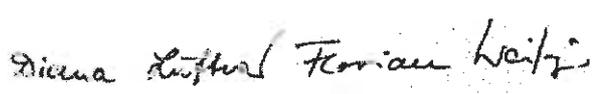
Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana
Löffner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand