BIO DEUTSCHLAND

Stellungnahme der BIO Deutschland

zum

Gesetzesentwurf der Bundesregierung -
Entwurf eines Zweiten Gesetzes
zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften
(16. AMG-Novelle)

vorgelegt am 06. Januar 2012

auf Anfrage des

Bundesministeriums für Gesundheit

vom 02. Dezember 2011

1 Zusammenfassung

Der Branchenverband der Biotechnologieunternehmen, die Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e.V. (BIO Deutschland), begrüßt grundsätzlich, dass die Bundesregierung die Anpassung des Arzneimittelgesetzes (AMG) an aktuelle europäische Vorschriften nutzt, um andere anstehende Veränderungen anzugehen. Allerdings sind aus Sicht der kleinen und mittleren Unternehmen manche der vorgesehenen Änderungen im AMG kritisch zu beurteilen. Im Hinblick auf den vorliegenden Referentenentwurf für ein Zweites Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften fordert BIO Deutschland:

- **Die vorgesehene Erleichterung bei der Aufnahme weiterer Personen in die Prüfgruppe (§ 4 Abs. 25 AMG) durch Anpassungen in der GCP-V sicherzustellen**
- **Von einer zwingenden Befristung im Rahmen des § 4b AMG Abstand zu nehmen**
- **Bei der vorgesehenen Änderung des § 20b Abs. 5 AMG die Europäischen Vorgaben zu beachten und von der Normierung in Absatz 5 abzusehen**
- **Für Spenderlymphozyten- und Blutstammzellzubereitungen statt des aufwändigen Genehmigungsverfahrens des § 21a Abs. 1 AMG ein Anzeigeverfahren mit klaren Fristen vorzusehen**
- **Die Regelung in § 40 Abs. 1a (neu) AMG hinsichtlich des notwendigen gleich qualifizierten Stellvertreters des Prüfers zu streichen**

Zudem bedauern wir zutiefst, dass im Regierungsentwurf die Gelegenheit versäumt wurde, dringend notwendige Verbesserungen an den Rahmenbedingungen für klinische Studien anzugehen. Es ist im Sinne der Patientinnen und Patienten, wenn innovative forschende Unternehmerinnen und Unternehmer mit großem Engagement weiter am medizinischen Fortschritt arbeiten. Aus diesem Grund fordert BIO Deutschland unter anderem:

- **Hochschulabschlüsse der Biotechnologie und Biochemie für die Sachkenntnis der Sachkundigen Person in § 15 AMG anzuerkennen**
- **Das Verfahren zur Genehmigung klinischer Prüfungen zu vereinfachen und an internationale Standards anzupassen**
- **In der AM-NutzenV sachgerecht die Ratio des „Nikolausbeschlusses“ zu berücksichtigen**

2 Einleitung

Das Arzneimittelgesetz muss mit dem Fortschritt in der Medizin ebenso Schritt halten wie mit den hinzukommenden europäischen Vorschriften. Nur so kann der Patientensicherheit bestmöglich gedient werden. Gleichzeitig müssen für die forschenden Unternehmen, die für Patientinnen und Patienten neue Wirkstoffe und Behandlungsmöglichkeiten entwickeln, der Anreiz für Investitionen in medizinischen Fortschritt und die Planungssicherheit für die Aufrechterhaltung des Betriebes gewährleistet werden. Während für die Großindustrie kurzfristige und nachteilige Änderungen der Rahmenbedingungen zumeist ärgerlich sind, muss bei kleinen und mittleren Medikamentenherstellern und Therapieanbietern rascher und häufiger als dem Standort Deutschland gut tut, die Existenzfrage gestellt werden. Gerade mittelständische Biotechnologieunternehmen sind nicht nur ein wichtiger Teil der Wertschöpfungskette in der Medizin. Sie sind auch Quelle von neuen Geschäftsmodellen, Produkten und Prozessen und vor allem: Sie leisten einen überproportionalen Beitrag zum Wachstum der Arbeitsplätze und zu den Aufwendungen für Forschung und Entwicklung[1]. In diesem Lichte sind manche der vorgesehenen Änderungen für Hersteller kritisch zu beurteilen.

Der Branchenverband der Biotechnologieunternehmen, die Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e.V. (BIO Deutschland), begrüßt grundsätzlich, dass die Bundesregierung die Anpassung des Arzneimittelgesetzes (AMG) an aktuelle europäische Vorschriften nutzt, um andere anstehende Veränderungen anzugehen. Allerdings bedauern wir zutiefst, dass hier die Gelegenheit versäumt wurde, die rechtlichen Voraussetzungen für dringend notwendige Verbesserungen an den Rahmenbedingungen für klinische Studien anzugehen. Wir erlauben uns deshalb, als Ergänzung zur Würdigung des Regierungsentwurfs auch Verbesserungen für die Good Clinical Practice-Verordnung (GCP-V) vorzuschlagen.

Das Verfahren zur Genehmigung von klinischen Studien ist in Deutschland teilweise unnötig kompliziert und aufwändig. Durch einige Änderungen der bestehenden Regelungen könnte der bürokratische Aufwand erheblich reduziert werden, ohne dadurch die Kontrolle der Studien und die Sicherheit der Patientinnen und Patienten zu gefährden. Gleichzeitig könnte das Verfahren an europäische Standards angeglichen und dadurch die Wettbewerbsfähigkeit des Standorts Deutschland für klinische Studien erheblich verbessert werden.

[1] IASB-Kurzbericht Nr. 23/2008, IASB Discussion Paper 02/2008, Expertenkommission Forschung und Innovation (EFI) (Hrsg.)(2008)

3 Würdigung des Regierungsentwurfs für ein Zweites Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes (AMG) und anderer Vorschriften

3.1 Änderung der Prüferdefinition (Art. 1 Nummer 3 Buchstabe c - § 4 Abs. 25 Satz 2 AMG)

Mit der Änderung der Prüferdefinition in § 4 Abs. 25 AMG wird der Wortlaut des AMG an den der GCP-Richtlinie 2001/20/EG angepasst. Damit wird das Konzept eines verantwortlichen Prüfers je Prüfstelle umgesetzt. Dadurch soll u. a. „das Verfahren bei der nachträglichen Einbeziehung eines neuen Mitglieds in die Prüfgruppe“ „vereinfacht und beschleunigt“ werden.

BIO Deutschland begrüßt die Anpassung der Definition des Prüfers in § 4 Abs. 25 AMG an die Wortwahl der EU Richtlinie 2001/20/EU und der ICH Note for Guidance on Good Clinical Practice (CMP/ICH/135/95, ICH-GCP). Diese Änderung wird erheblich zu Vereinfachung und Beschleunigung des Verfahrens bei klinischen Prüfungen beitragen. Es besteht allerdings die Gefahr, dass die Vorschriften des Referentenentwurfs durch die Praxis der Ethik-Kommissionen unterlaufen werden. Im Sommer des Jahres 2008 haben die Ethik-Kommissionen den Schritt, die Einbeziehung von neuen Prüfern von einer meldungs- zu einer zustimmungspflichtigen Angelegenheit zu machen, auch damit begründet, dass die Einbeziehung neuer Prüfer durch das Kriterium 1 von § 10 Abs. 1 GCP-V erfasst werde. Dies bedeutet, dass die Neuaufnahme von Prüfern eine zustimmungspflichtige Änderung ist. Diese Begründung könnte von Ethik-Kommissionen auch für die Einbeziehung eines neuen Mitglieds der Prüfgruppe geltend gemacht werden. Damit würde jeder Arzt einer Bewertung durch die Ethik-Kommissionen unterzogen werden müssen, bevor sie/er als Prüfer an der klinischen Prüfung teilnehmen darf. Die gewollte Verfahrensvereinfachung und -beschleunigung würde unterlaufen. Um das zu vermeiden, werden folgende Änderungen empfohlen:

§ 8 Abs. 5 GCP-V wird wie folgt geändert:

Nach Satz 2 wird folgender Satz eingefügt: „Die Qualifikation der Mitglieder der Prüfgruppe ist nicht Teil der Überprüfung der Geeignetheit der Prüfstellen.“

§ 8 Abs. 5 GCP-V	Änderungsvorschlag
(5) Multizentrische klinische Prüfungen, die im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes in mehr als einer Prüfstelle durchgeführt werden, bewertet die federführende Ethik-Kommission im Benehmen mit den beteiligten Ethik-Kommissionen. Die beteiligten Ethik-Kommissionen prüfen die Qualifikation der Prüfer und die Geeignetheit der Prüfstellen in ihrem Zuständigkeitsbereich. Ihre diesbezügliche Bewertung muss der federführenden Ethik-Kommission innerhalb von 30 Tagen nach Eingang des ordnungsgemäßen Antrags vorliegen.	(5) Multizentrische klinische Prüfungen, die im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes in mehr als einer Prüfstelle durchgeführt werden, bewertet die federführende Ethik-Kommission im Benehmen mit den beteiligten Ethik-Kommissionen. Die beteiligten Ethik-Kommissionen prüfen die Qualifikation der Prüfer und die Geeignetheit der Prüfstellen in ihrem Zuständigkeitsbereich. **Die Qualifikation der Mitglieder der Prüfgruppe ist nicht Teil der Überprüfung der Geeignetheit der Prüfstellen.** Ihre diesbezügliche Bewertung muss der federführenden Ethik-Kommission innerhalb von 30 Tagen nach Eingang des ordnungsgemäßen Antrags vorliegen.

§ 10 GCP-V wird wie folgt geändert:

Nach Absatz (5) wird folgender Absatz (6) eingefügt:
„(6) Für die Aufnahme eines neuen Mitglieds in die Prüfgruppe ist keine zustimmende Bewertung der zuständigen Ethikkommission erforderlich, wenn es sich bei dem neuen Mitglied nicht um einen Prüfer handelt."

§ 10 GCP-V	Änderungsvorschlag
	(6) Für die Aufnahme eines neuen Mitglieds in die Prüfgruppe ist keine zustimmende Bewertung der zuständigen Ethikkommission erforderlich, wenn es sich bei dem neuen Mitglied nicht um einen Prüfer handelt.

3.2 Befristung bei Arzneimitteln für Neuartige Therapien (Art. 1 Nummer 4 - § 4b Abs. 3 S. 3 AMG)

Im Referentenentwurf wird vorgeschlagen, die Genehmigung über die Sondervorschrift für Arzneimittel für neuartige Therapien zu befristen. Damit soll dem Umstand Rechnung getragen werden, dass für diese Arzneimittel keine oder nur wenige Kenntnisse vorliegen, wenn diese genehmigt werden. Außerdem sei eine Dauernutzung von § 4b AMG nicht im Sinne der Verordnung für neuartige Therapien (EG) Nr. 1394/2007 (im Weiteren: VO 1394/2007), die als Regelfall die Zulassung vorsieht. Durch die Befristung sollten die Antragsteller angehalten werden, ein zentrales Zulassungsverfahren zu betreiben, wenn genügend entsprechende Erkenntnisse vorliegen und die Voraussetzungen des § 4b Absatz 2 auf Grund längerer und häufiger Anwendung nicht mehr gegeben sind.

BIO Deutschland fordert, den neuen Satz 3 in § 4b Abs. 3 AMG zu streichen. Insbesondere für Krankenhäuser, in denen die meisten innovativen Heil- und Therapieversuche durchgeführt werden, ist eine Befristung nicht zielführend. § 4b AMG ist die Umsetzung des Art. 28 der VO 1394/2007 (sog. Hospitalausnahme), mit dem Art. 3 der Humanarzneimittelrichtlinie 2001/83/EG geändert wird. Art. 3 der Richtlinie 2001/83/EG ist damit in nationales Recht umzusetzen. Die Befristung der Genehmigung ist weder in der VO 1394/2007 noch in einer anderen europäischen Norm zu finden. Ebenso wenig ist die Gesetzesbegründung, dass quasi nur derjenige eine Genehmigung nach 4b AMG erhält, der aktiv ein zentrales Zulassungsverfahren betreibt, im europäischen Recht zu finden. Auf diese Weise werden die deutschen Krankenhäuser unangemessen benachteiligt.

Die zentrale Frage ist, ob ein Krankenhaus überhaupt dazu berechtigt ist bzw. dazu verpflichtet werden sollte, aktiv ein zentrales Zulassungsverfahren zu betreiben. Krankenhäuser sind im Allgemeinen weder personell noch finanziell dazu in der Lage, aufwändige Zulassungs- bzw. wiederholte Genehmigungsverfahren zu betreiben. Es ist auch nicht der Zweck eines Krankenhauses zum Pharmazeutischen Unternehmer zu werden, sondern Patienten zu behandeln. Sollten Krankenhäuser nur dann Patienten behandeln dürfen, wenn sie Zulassungsverfahren betreiben, ist der Gesetzeszweck verfehlt.

Nach den heutigen gesetzlichen Regelungen ist es Krankenhäusern kaum mehr möglich, innovative Heil- und Therapieversuche zu starten, weil allein die Beantragung der Herstellungserlaubnis und der Genehmigung nach § 4b AMG mehr als 6 Monate in Anspruch nehmen, abgesehen vom bürokratischen und finan-

ziellen Aufwand, der nur noch von wenigen Universitäts-/Kliniken geleistet werden kann. Einige Krankenhäuser haben es deshalb bereits aufgegeben, neue innovative Therapieversuche durchzuführen. Eine wiederholte Antragstellung, zu der die Befristung zwangsläufig führt, wird diese Situation nur verschärfen.
BIO Deutschland fordert deshalb, von einer Fristenregelung in § 4b Abs. 3 abzusehen.

§ 4b Abs. 3 AMG (Entwurf)	Änderungsvorschlag
(3) Arzneimittel nach Absatz 1 Satz 1 dürfen nur an andere abgegeben werden, wenn sie durch die zuständige Bundesoberbehörde genehmigt worden sind. § 21a Absatz 2 bis 8 gilt entsprechend. **Die Genehmigung ist zu befristen.** Können die erforderlichen Angaben und Unterlagen nach § 21a Absatz 2 Nummer 6 nicht erbracht werden, […]	(3) Arzneimittel nach Absatz 1 Satz 1 dürfen nur an andere abgegeben werden, wenn sie durch die zuständige Bundesoberbehörde genehmigt worden sind. § 21a Absatz 2 bis 8 gilt entsprechend. ~~**Die Genehmigung ist zu befristen.**~~ Können die erforderlichen Angaben und Unterlagen nach § 21a Absatz 2 Nummer 6 nicht erbracht werden, […]

3.3 Nachträgliche Änderung bei der Gewebegewinnung (Art. 1 Nummer 13 Buchstabe b - § 20b Absatz 5 AMG)

In § 20b AMG soll ein neuer Absatz 5 eingefügt werden, der die Meldung nachträglicher Änderungen für erlaubnispflichtige Tätigkeiten vorsieht.

Aus Sicht BIO Deutschlands ist eine derartige Regelung nicht zwingend notwendig. Bereits aus § 20b Abs. 1 (insbesondere Sätze 1 und 3) sowie Abs. 3 AMG ergibt sich, dass nachträgliche Änderungen der zuständigen Behörde mitzuteilen sind. Gleiches ergibt sich aus dem logischen Gedanken, dass eine Genehmigung sich auf die ihr zugrundeliegenden Angaben bezieht. Stimmen diese Angaben nicht mehr mit der Realität überein, können die Tätigkeiten nicht von der Genehmigung gedeckt sein. Erst daraus rechtfertigt sich das Recht zu Rücknahme und Widerruf der Genehmigung in Absatz 3.

Die Regelung geht zudem über das notwendige Maß hinaus. Die Geweberichtlinie (Richtlinie 2004/23/EG) regelt in Art. 6 Abs. 3, dass eine „Gewebeeinrichtung ohne vorherige Zustimmung der zuständigen Behörde keine wesentlichen Änderungen ihrer Tätigkeiten vornehmen“ darf. Selbst wenn man die Notwendigkeit für eine klarstellende Regelung anerkennt, bedarf es keiner Regelung, die für jede Änderung ein zusätzliches Genehmigungsverfahren statuiert. Sofern die Voraussetzungen für eine Erlaubnis nicht oder nicht mehr vorliegen, kann die Behörde nach den derzeit gültigen gesetzlichen Regelungen jederzeit tätig werden. Die Forderung nach zahllosen zusätzlichen Einzelerlaubnissen ist daher unverhältnismäßig. BIO Deutschland fordert deshalb von einer Neuregelung in Absatz 5 abzusehen. Alternativ könnte eine Klarstellung entsprechend Art. 6 Abs. 3 Geweberichtlinie ins Gesetz aufgenommen werden:

§ 20b AMG wird wie folgt geändert:
Nach Absatz 4 wird folgender Absatz 5 eingefügt:

„(5) Der Inhaber der Erlaubnis darf ohne vorherige Zustimmung der zuständigen Behörde keine wesentlichen Änderungen in seiner Tätigkeit vornehmen.

§ 20b Abs. 5 AMG (Entwurf)	Änderungsvorschlag
(5) Der Inhaber der Erlaubnis hat jede Änderung der in Absatz 1 Satz 3 genannten Voraussetzungen für die Erlaubnis unter Vorlage der Nachweise der zuständigen Behörde vorher anzuzeigen und darf die Änderung erst vornehmen, wenn die zuständige Behörde eine schriftliche Erlaubnis erteilt hat.	~~**(5) Der Inhaber der Erlaubnis hat jede Änderung der in Absatz 1 Satz 3 genannten Voraussetzungen für die Erlaubnis unter Vorlage der Nachweise der zuständigen Behörde vorher anzuzeigen und darf die Änderung erst vornehmen, wenn die zuständige Behörde eine schriftliche Erlaubnis erteilt hat.**~~ **Alternativ:** **(5) Der Inhaber der Erlaubnis** darf ohne vorherige Zustimmung der zuständigen Behörde keine wesentlichen Änderungen in seiner Tätigkeit vornehmen. ~~**hat jede Änderung der in Absatz 1 Satz 3 genannten Voraussetzungen für die Erlaubnis unter Vorlage der Nachweise der zuständigen Behörde vorher anzuzeigen und darf die Änderung erst vornehmen, wenn die zuständige Behörde eine schriftliche Erlaubnis erteilt hat.**~~

3.4 Genehmigungspflicht für Spenderlymphozytenzubereitungen (Art. 1 Nummer 15 - § 21a AMG)

Spenderlymphozytenzubereitungen sollen aufgrund ihrer Vergleichbarkeit mit Blutstammzellzubereitungen ebenfalls der Genehmigungspflicht nach § 21 a Abs. 1 AMG unterworfen werden.

BIO Deutschland fordert, weder die Spenderlymphozytenzubereitungen noch die Blutstammzellzubereitungen einem aufwändigen Genehmigungsverfahren zu unterwerfen. Vielmehr sollten diese Therapien aufgrund ihrer Besonderheit nach gesondertem Anzeigeverfahren mit klaren Fristen bei der zuständigen Behörde anwendbar sein (evtl. Regelung in § 21b AMG -neu-).

Stammzelltransplantationen werden bei lebensbedrohlichen hämatologischen Erkrankungen wie beispielsweise einer akuten Leukämie durchgeführt. Die Patienten sind häufig Kinder, die Zellen von ihren Eltern, Geschwistern oder auch fremden Spendern erhalten. Nach einer Stammzelltransplantation muss das Immunsystem vom Körper neu etabliert werden. In dieser Zeit sind die Patienten besonders anfällig für Infektionen, die mit ganz bestimmten Zellen des bereits bekannten Spenders behandelt werden können. Die Zellen werden anhand des Antigens, das sie erkennen, isoliert und dem Patienten verabreicht. Die Zahl der Lymphozytenpräparationen ist derart gering, ihre Vielfalt hingegen so groß, dass der Aufwand eines Genehmigungsverfahrens in keinem Verhältnis zu dessen Nutzen steht. Bei T-Zell-Präparaten müsste im Prinzip für jedes einzelne Antigen eine Zulassung betrieben werden. Lymphozytenzubereitungen müssen genehmigungs- und zulassungsfrei bleiben, da sie in Einzelchargen gerichtet hergestellt und in ihrem Gehalt an Immunzellen speziell auf die klinische Situation zugeschnitten verabreicht werden. Dasselbe gilt für Blutstammzellzubereitungen und Granulozytenzubereitungen. Im Umkehrschluss wäre nach der Neuregelung zwar eine Stammzelltransplantation möglich, eine Behandlung möglicher Folgeinfektionen mit den Zellen desselben Spenders aber nur verzögert und mit erheblichem Aufwand. Es steht zu befürchten, dass viele transplantierte Kinder/Patienten diesen Bürokratismus nicht überleben.

Blutstammzellzubereitungen und Spenderlymphozytenzubereitungen sowie zelluläre Therapien, die nur geringfügig veränderte Zellen verwenden, sollten dem Anwendungsbereich des AMG entzogen werden, da Zulassungsverfahren wie sie für klassische Arzneimittel gelten, keinen Sinn machen. Zelltherapien bleiben auf einen einzelnen Patienten bezogene Behandlungen, die eine einzelfallbezogene personalisierte Therapie erfordern und keine Pauschaltherapien aus der Fertigverpackung.

§ 21a Abs. 1 AMG wird wie folgt geändert:

Satz 3 wird gestrichen.

§ 21a Abs. 1 AMG (Entwurf)	Änderungsvorschlag
(1) Gewebezubereitungen, die nicht mit industriellen Verfahren be- oder verarbeitet werden und deren wesentliche Be- oder Verarbeitungsverfahren in der Europäischen Union hinreichend bekannt und deren Wirkungen und Nebenwirkungen aus dem wissenschaftlichen Erkenntnismaterial ersichtlich sind, dürfen im Geltungsbereich dieses Gesetzes nur in den Verkehr gebracht werden, wenn sie abweichend von der Zulassungspflicht nach § 21 Abs. 1 von der zuständigen Bundesoberbehörde genehmigt worden sind. Dies gilt auch im Hinblick auf Gewebezubereitungen, deren Be- oder Verarbeitungsverfahren neu, aber mit einem bekannten Verfahren vergleichbar sind. Satz 1 gilt entsprechend für Blutstammzellzubereitungen **und Spenderlymphozytenzubereitungen**, die zur autologen oder gerichteten, für eine bestimmte Person vorgesehenen Anwendung bestimmt sind. Die Genehmigung umfasst die Verfahren für die Gewinnung, […]	(1) Gewebezubereitungen, die nicht mit industriellen Verfahren be- oder verarbeitet werden und deren wesentliche Be- oder Verarbeitungsverfahren in der Europäischen Union hinreichend bekannt und deren Wirkungen und Nebenwirkungen aus dem wissenschaftlichen Erkenntnismaterial ersichtlich sind, dürfen im Geltungsbereich dieses Gesetzes nur in den Verkehr gebracht werden, wenn sie abweichend von der Zulassungspflicht nach § 21 Abs. 1 von der zuständigen Bundesoberbehörde genehmigt worden sind. Dies gilt auch im Hinblick auf Gewebezubereitungen, deren Be- oder Verarbeitungsverfahren neu, aber mit einem bekannten Verfahren vergleichbar sind. ~~Satz 1 gilt entsprechend für Blutstammzellzubereitungen **und Spenderlymphozytenzubereitungen**, die zur autologen oder gerichteten, für eine bestimmte Person vorgesehenen Anwendung bestimmt sind.~~ Die Genehmigung umfasst die Verfahren für die Gewinnung, […]

Für den Fall, dass die Notwendigkeit gesehen wird, Spenderlymphozytenzubereitungen dem aufwendigen Genehmigungsverfahren nach § 21a Abs. 1 AMG zu unterwerfen, ist aus Sicht BIO Deutschlands eine Übergangsregelung in § 146 AMG angemessen. Gerade die kleinen und mittleren forschenden Unternehmen benötigen einige Zeit, um sich auf die ändernden Verhältnisse einzustellen und das Geschäftsmodell anzupassen. Die Übergangsregelung könnte sich beispielsweise an § 142 Abs. 2 AMG orientieren. Es ist wichtig sicherzustellen, dass bis zur Entscheidung über einen Genehmigungsantrag nach § 21a Abs. 1 AMG Spenderlymphozytenzubereitungen weiterhin in Verkehr gebracht werden dürfen.

3.5 Qualifizierter Stellvertreter des Prüfers (Art. 1 Nummer 35 Buchstabe a - § 40 Abs. 1a AMG)

In § 40 AMG wird ein neuer Absatz 1a eingefügt, der dem Prüfer als verantwortlichem Leiter auferlegt, angemessen qualifiziertes Personal für die Prüfgruppe zu bestimmen, dieses anzuleiten und zu überwachen. Im Satz 2 des neuen Abs. 1a wird zudem statuiert, dass der Prüfer „mindestens einen Stellvertreter mit gleicher Qualifikation zu benennen“ hat. Dadurch soll eine reibungslose und qualitativ gleiche Vertretung im Falle der Abwesenheit des Prüfers sichergestellt werden.

BIO Deutschland warnt, dass die Forderung im neuen § 40 Abs. 1a AMG, dass der „Prüfer [...] mindestens einen Stellvertreter mit gleicher Qualifikation zu benennen [hat]“ dazu führen wird, dass klinische Prüfungen

an vielen deutschen Prüfstellen nicht mehr durchführbar sein werden. Dies betrifft hauptsächlich die Praxen von niedergelassenen Ärzten, es betrifft aber auch viele Prüfstellen an Kliniken.

Um die klinische Forschung mit Arzneimitteln in Deutschland nicht zu gefährden, fordert BIO Deutschland, den letzten Satz des neuen § 40 (1a) zu streichen.

Die ICH Guideline E 8 fordert im Abschnitt 3.2.2.1: “as drug development proceeds, the populations tested should be broadened to reflect the target population”. Viele Indikationen werden eher von niedergelassenen Ärzten behandelt und betroffene Personen für die Teilnahme an einer klinischen Prüfung, die der normalen Patientenpopulation entsprechen, wird man in diesem Fall hauptsächlich in Arztpraxen finden und nicht in Kliniken. In Arztpraxen mit nur einem Arzt ist es allerdings unmöglich, dass der Prüfer einen Vertreter mit gleicher Qualifikation bestimmt. Auch in Arztpraxen mit mehreren Ärzten wird die Benennung eines Vertreters oft schwierig sein, wenn dieser die gleiche Qualifikation wie der Prüfer aufweisen muss. Wenn der neue § 40 Abs. 1a AMG wie geplant in Kraft träte, käme dies dem Verbot der Durchführung von klinischen Prüfungen in den meisten deutschen Arztpraxen gleich.

Aber auch an Kliniken wird es oft schwierig sein, einen gleich qualifizierten Vertreter des Prüfers zu finden: Viele Ethik-Kommissionen haben in der Vergangenheit unangemessen hohe Anforderungen an die Qualifikation der Hauptprüfer gestellt. Oft wurde für Hauptprüfer sogar die zweijährige Erfahrung als Prüfer bei klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln verlangt, die das AMG eigentlich nur vom Leiter der klinischen Prüfung fordert. Es wird in vielen Fällen nicht möglich sein, neben dem Leiter der Prüfgruppe eine weitere Person zu finden, die als Vertreter des Prüfers zur Verfügung stehen kann und die eine Qualifikation aufweist, die den Anforderungen der Ethik-Kommissionen genügt.

Darüber hinaus kann ein mögliches zu enges Verständnis des Terminus „gleicher Qualifikation“ zu unerwünschten Ergebnissen führen. Bei einem wortwörtlichen Verständnis geht die Formulierung sogar über das hinaus, was man notwendigerweise für den Vertreter des Prüfers fordern sollte. Wenn der Prüfer ein Privatdozent ist und acht Jahre Erfahrung mit der Durchführung von klinischen Prüfungen in einer bestimmten Indikation hat, müsste ein Vertreter zur Verfügung stehen, der ebenfalls Privatdozent mit acht Jahren Prüfungserfahrung ist, wenn man die Forderung nach „gleicher Qualifikation“ erfüllen will. Das ist unangemessen und dem wird man nur in sehr seltenen Fällen nachkommen können. Wenn der neue § 40 Abs.1a AMG wie geplant in Kraft träte, käme dies also ebenfalls faktisch einem Verbot der Durchführung von klinischen Prüfungen in vielen deutschen Kliniken gleich.

Schließlich entspricht die Forderung nach einem Vertreter nicht den Regelungen der GCP-Richtlinie 2001/20/EU und der Note for Guidance on Good Clinical Practice (CMP/ICH/135/95, ICH-GCP). In keinem EU Mitgliedstaat, deren Regelungen BIO Deutschland bekannt sind, wird vom Gesetz gefordert, dass es für den Leiter der Prüfgruppe einen Vertreter geben muss. In den Jahren nach der Umsetzung der GCP-Richtlinie 2001/20/EU hat es sich bewährt, dass eine Gruppe von Prüfern von nur einer Person geleitet wird, ohne dass für diese Person ein Vertreter benannt wurde.

§ 40 AMG wird wie folgt geändert:

Abs. 1a Satz 3 wird wie folgt gefasst „Der Prüfer bestimmt aus der Prüfgruppe einen Stellvertreter.“

§ 40 Abs. 1a AMG (Entwurf)	Änderungsvorschlag
Der Prüfer bestimmt angemessen qualifizierte Mitglieder der Prüfgruppe. Er hat sie anzuleiten und zu überwachen sowie ihnen die für die Durchführung der klinischen Prüfung erforderlichen Informationen zur Verfügung zu stellen. Der Prüfer hat mindestens einen Stellvertreter mit gleicher Qualifikation zu benennen.	Der Prüfer bestimmt angemessen qualifizierte Mitglieder der Prüfgruppe. Er hat sie anzuleiten und zu überwachen sowie ihnen die für die Durchführung der klinischen Prüfung erforderlichen Informationen zur Verfügung zu stellen. Der Prüfer bestimmt aus der Prüfgruppe einen Stellvertreter. ~~hat mindestens einen Stellvertreter mit gleicher Qualifikation zu benennen.~~

Zur Einbeziehung weiterer Mitglieder in die Prüfgruppe wird auf die Ausführungen zu 3.1 verwiesen.

4 Weitere Änderungsvorschläge aus Sicht der BIO Deutschland

BIO Deutschland empfiehlt, die Änderungen des Arzneimittelgesetzes und der GCP-Verordnung zu nutzen, um weitere Verbesserungen der Arzneimittelsicherheit sowie der Rahmenbedingungen für klinische Prüfungen mit Arzneimitteln zu erreichen. Das Verfahren zur Genehmigung von klinischen Studien ist in Deutschland teilweise unnötig kompliziert und aufwändig. Durch einige kleine Änderungen der bestehenden Regelungen könnte der bürokratische Aufwand erheblich reduziert werden, ohne dadurch die Kontrolle der Studien und die Sicherheit der Patientinnen und Patienten zu gefährden. Gleichzeitig könnte das Verfahren an europäische Standards angeglichen und dadurch die Wettbewerbsfähigkeit des Standorts Deutschland für klinische Studien erheblich verbessert werden.

4.1 Ausweitung der Sachkenntnis der Sachkundigen Person auf aktuelle Studienzweige (§ 15 AMG)

Für die Sachkenntnis der Sachkundigen Person (Qualified Person - QP) bleibt es bei den altbekannten Hochschulabschlüssen. In Anbetracht der Aufnahme neuartiger Therapien und Gewebezubereitungen würde BIO Deutschland eine Erweiterung begrüßen, z.B. um die Studienzweige Biochemie und/oder Biotechnologie. Auch die Genehmigung von Fachhochschulabschlüssen wäre sinnvoll, zeitgemäß und hilfreich.

4.2 Anpassung der Antragstellung klinischer Prüfungen an die gängige Praxis in der EU (§ 7 GCP-V)

Der Inhalt des Antrags für eine klinische Prüfung sollte an die Gepflogenheiten der EU-Mitgliedsländer angepasst werden. Anschreiben in englischer Sprache sollten erlaubt werden, um einen unnötigen Übersetzungsaufwand für internationale Sponsoren zu vermeiden. Bestandteile des Antrags, die in anderen EU-Mitgliedsstaaten unüblich sind, sollten auch in Deutschland nicht Bestandteil des Antrages sein. In diesem Zusammenhang sei auch der Konferenzbericht der "EMEA Conference on the Operation of the Clinical Trials Directive (Directive 2001/20/EC) and Perspectives for the Future" vom 3.10.2007 erwähnt, der sich ebenfalls für eine Vereinheitlichung ausspricht und die erheblichen nationalen Unterschiede kritisiert. Es sollte möglich sein, den Antrag allein in elektronischer Form einzureichen, wie dies in zahlreichen Mitgliedsländern der EU seit Jahren bereits möglich ist.

In Deutschland fordert die GCP-V als Teil des Antrags eine „Begründung dafür, dass die gewählte Geschlechterverteilung in der Gruppe der betroffenen Personen zur Feststellung möglicher geschlechtsspezifischer Unterschiede bei der Wirksamkeit oder Unbedenklichkeit des geprüften Arzneimittels angemessen ist“.

Wie die Antwort der Bundesregierung auf eine Kleine Anfrage der Abgeordneten der Fraktion BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN im Sommer 2011 gezeigt hat (siehe Bundestags-Drucksache 17/6634), gibt es wenige stichhaltige Hinweise dafür, dass diese Forderung der GCP-V zu einer besseren Datenlage für die Wirkung von Arzneimitteln bei Frauen geführt hat. Die Erhebung und Auswertung von Daten über die Unterschiede der Pharmakokinetik und der Wirkung von Arzneimitteln bei Männern und Frauen sind notwendig. Gesetzlichen Regelungen dazu müssen aber auf europäischer Ebene getroffen werden und sie sollten bei den Bedingungen zur Zulassung von Arzneimitteln angreifen, nicht bei den Regelungen zur Durchführung von klinischen Prüfungen. Bis das geschehen ist, sollte die deutsche Sonderregelung gestrichen werden. Die Umsetzung dieser Vorschläge wird durch folgende Änderungen erreicht:

§ 7 Abs. 1 GCP-V wird wie folgt geändert:

Im Satz 1 werden die Wörter „in schriftlicher Form“ ersetzt durch die Wörter „auf einem elektronischen Datenträger“.

Satz 3 wird gestrichen.

§ 7 Abs. 1 GCP-V	Änderungsvorschlag
(1) Der Sponsor reicht in schriftlicher Form bei der für das zu testende Prüfpräparat zuständigen Bundesoberbehörde einen Antrag auf Genehmigung der klinischen Prüfung und bei der zuständigen Ethik-Kommission einen Antrag auf zustimmende Bewertung der klinischen Prüfung ein. Die dem Antrag beizufügenden Unterlagen können in deutscher oder in englischer Sprache abgefasst sein, soweit im Folgenden nichts anderes bestimmt ist. Antrag und Unterlagen sind zusätzlich auf einem elektronischen Datenträger einzureichen.	(1) Der Sponsor reicht **auf einem elektronischen Datenträger** ~~in schriftlicher Form~~ bei der für das zu testende Prüfpräparat zuständigen Bundesoberbehörde einen Antrag auf Genehmigung der klinischen Prüfung und bei der zuständigen Ethik-Kommission einen Antrag auf zustimmende Bewertung der klinischen Prüfung ein. Die dem Antrag beizufügenden Unterlagen können in deutscher oder in englischer Sprache abgefasst sein, soweit im Folgenden nichts anderes bestimmt ist. ~~Antrag und Unterlagen sind zusätzlich auf einem elektronischen Datenträger einzureichen.~~

§ 7 Abs. 2 Satz 1 GCP-V wird wie folgt geändert:

In Nummer 2 werden nach dem Wort „deutscher“ die Worte „oder in englischer“ eingefügt.

Nummer 12 wird gestrichen.

Nummer 13 wird gestrichen.

§ 7 Abs. 2 Satz 1 GCP-V	Änderungsvorschlag
2. vom Sponsor oder seinem Vertreter unterzeichnetes Begleitschreiben in deutscher Sprache, das die EudraCT-Nummer, den Prüfplancode des Sponsors und den Titel der klinischen Prüfung angibt, Besonderheiten der klinischen Prüfung hervorhebt und auf die Fundstellen der diesbezüglichen Informationen in den weiteren Unterlagen verweist,	2. vom Sponsor oder seinem Vertreter unterzeichnetes Begleitschreiben in deutscher **oder in englischer** Sprache, das die EudraCT-Nummer, den Prüfplancode des Sponsors und den Titel der klinischen Prüfung angibt, Besonderheiten der klinischen Prüfung hervorhebt und auf die Fundstellen der diesbezüglichen Informationen in den weiteren Unterlagen verweist,
12. Begründung dafür, dass die gewählte Geschlechterverteilung in der Gruppe der betroffenen Personen zur Feststellung möglicher geschlechtsspezifischer Unterschiede bei der Wirksamkeit oder Unbedenklichkeit des geprüften Arzneimittels ange-	~~12. Begründung dafür, dass die gewählte Geschlechterverteilung in der Gruppe der betroffenen Personen zur Feststellung möglicher geschlechtsspezifischer Unterschiede bei der Wirksamkeit oder Unbedenklichkeit des geprüften Arzneimittels ange-~~

messen ist,	~~messen ist,~~
13. Plan für eine Weiterbehandlung und medizinische Betreuung der betroffenen Personen nach dem Ende der klinischen Prüfung,	~~13. Plan für eine Weiterbehandlung und medizinische Betreuung der betroffenen Personen nach dem Ende der klinischen Prüfung.~~

4.3 Beratung über den Inhalt der klinischen Studie durch nicht mehr als eine Ethikkommission (§§ 7, 8 und 10 GCP-V)

Es sollte festgelegt werden, dass über den Inhalt einer klinischen Studie tatsächlich nur eine einzige Ethik-Kommission berät, wie es die EU Richtlinie 2001/20/EU vorsieht.

In Deutschland prüfen laut § 8 Abs. 5 GCP-V die „beteiligten Ethik-Kommissionen [...] die Qualifikation der Prüfer und die Geeignetheit der Prüfstellen in ihrem Zuständigkeitsbereich“. Nach über sechs Jahren Erfahrung mit diesem Verfahren gibt es erhebliche Zweifel daran, warum diese Prüfung eigentlich zwingend von den beteiligten Ethik-Kommissionen durchgeführt werden muss. Die beteiligten Ethik-Kommissionen fordern eine Vielzahl von Unterlagen über die Ausstattung der Prüfstelle, die Lebensläufe der Prüfer, die von den Prüfern bereits betreuten klinischen Prüfungen, die finanziellen Interessen der Prüfer, die von den Prüfern besuchten Prüfer-Kurse. Diese Forderungen zeigen, dass die beteiligten Ethik-Kommissionen keinerlei eigene Kenntnisse über die von ihnen betreuten Prüfer und Prüfstellen haben. Es ist also keine Kompetenz der beteiligten Ethik-Kommissionen für die Gegebenheiten vor Ort erkennbar, die sich etwa durch die Nähe der Ethik-Kommission zur Prüfstelle ergeben könnte. Da das so ist, und da die Beurteilung der Prüfstellen offensichtlich nur anhand der für jede Studie immer wieder neu einzureichenden Unterlagen erfolgt, und nicht aufgrund von Kenntnissen der lokalen Gegebenheiten, kann die Beurteilung der Prüfstellen auch genauso gut von der federführenden Ethik-Kommission durchgeführt werden. Dies würde das Bewertungsverfahren vereinfachen. Momentan müssen neben der zuständigen (federführenden) Ethik-Kommission auch die beteiligten Ethik-Kommissionen mit allen Antragsunterlagen versorgt werden. Bei nachträglichen Änderungen müssen alle beteiligten Ethik-Kommissionen mit der Dokumentation der Änderungen versorgt werden und an der Beratung beteiligt werden, obwohl für die Änderungen in den seltensten Fällen die Qualifikation der Prüfer oder die Geeignetheit der Prüfstelle relevant sind, und das sind ja die Dinge, die die beteiligten Ethik-Kommissionen eigentlich bewerten sollen. Wenn die Bewertung nur durch eine einzige Ethik-Kommission erfolgen würde, würde der Zusatzaufwand der Beschickung von beteiligten Ethik-Kommissionen mit Unterlagen und des Informationsflusses zwischen der federführenden und den beteiligten Ethik-Kommissionen entfallen. Dies wird in Frankreich, Irland und teilweise in Polen bereits so praktiziert, ohne dass es dadurch zu Problemen für die Patientensicherheit kommt.

Das Bewertungsverfahren kann also erheblich vereinfacht werden, ohne dadurch wichtige Aspekte der Bewertung zu vernachlässigen. Die Vereinfachung wird durch folgende Gesetzesänderungen erreicht:

<u>§ 7 GCP-V wird wie folgt geändert:</u>

In Absatz 1 wird Satz 4 gestrichen.

In Absatz 3 wird nach Satz 1 der Punkt 18 gestrichen.

§ 7 GCP-V	Änderungsvorschlag
(1) Der Sponsor reicht in schriftlicher Form bei der für das zu testende Prüfpräparat zuständigen Bundesoberbehörde einen Antrag auf Genehmigung der klinischen Prüfung und bei der zuständigen Ethik-Kommission einen Antrag auf zustimmende Bewertung der klinischen Prüfung ein. Die dem Antrag beizufügenden Unterlagen können in deutscher oder in englischer Sprache abgefasst sein, soweit im Folgenden nichts anderes bestimmt ist. Antrag und Unterlagen sind zusätzlich auf einem elektronischen Datenträger einzureichen. Bei multizentrischen klinischen Prüfungen, die im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes in mehr als einer Prüfstelle erfolgen, erhält jede weitere nach Landesrecht für einen Prüfer zuständige Ethik-Kommission (beteiligte Ethik-Kommission) zeitgleich eine Kopie des Antrags und der Unterlagen. Die nach § 42 Abs. 1 Satz 2 des Arzneimittelgesetzes zuständige Ethik-Kommission ist federführend für die Bearbeitung.	(1) Der Sponsor reicht in schriftlicher Form bei der für das zu testende Prüfpräparat zuständigen Bundesoberbehörde einen Antrag auf Genehmigung der klinischen Prüfung und bei der zuständigen Ethik-Kommission einen Antrag auf zustimmende Bewertung der klinischen Prüfung ein. Die dem Antrag beizufügenden Unterlagen können in deutscher oder in englischer Sprache abgefasst sein, soweit im Folgenden nichts anderes bestimmt ist. Antrag und Unterlagen sind zusätzlich auf einem elektronischen Datenträger einzureichen. ~~Bei multizentrischen klinischen Prüfungen, die im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes in mehr als einer Prüfstelle erfolgen, erhält jede weitere nach Landesrecht für einen Prüfer zuständige Ethik-Kommission (beteiligte Ethik-Kommission) zeitgleich eine Kopie des Antrags und der Unterlagen. Die nach § 42 Abs. 1 Satz 2 des Arzneimittelgesetzes zuständige Ethik-Kommission ist federführend für die Bearbeitung.~~
(3) Der zuständigen Ethik-Kommission ist ferner vorzulegen: [...] 18. bei multizentrischen klinischen Prüfungen, die im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes in mehr als einer Prüfstelle erfolgen, eine Liste der Bezeichnungen und Anschriften der beteiligten Ethik-Kommissionen, [...]	(3) Der zuständigen Ethik-Kommission ist ferner vorzulegen: [...] ~~18. bei multizentrischen klinischen Prüfungen, die im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes in mehr als einer Prüfstelle erfolgen, eine Liste der Bezeichnungen und Anschriften der beteiligten Ethik-Kommissionen,~~ [...]

§ 8 GCP-V wird wie folgt geändert:

Absatz 5 wird gestrichen.

§ 8 GCP-V	Änderungsvorschlag
(5) Multizentrische klinische Prüfungen, die im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes in mehr als einer Prüfstelle durchgeführt werden, bewertet die	~~(5) Multizentrische klinische Prüfungen, die im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes in mehr als einer Prüfstelle durchgeführt werden, bewertet die~~

federführende Ethik-Kommission im Benehmen mit den beteiligten Ethik Kommissionen. Die beteiligten Ethik-Kommissionen prüfen die Qualifikation der Prüfer und die Geeignetheit der Prüfstellen in ihrem Zuständigkeitsbereich. Ihre diesbezügliche Bewertung muss der federführenden Ethik-Kommission innerhalb von 30 Tagen nach Eingang des ordnungsgemäßen Antrags vorliegen.	~~federführende Ethik-Kommission im Benehmen mit den beteiligten Ethik-Kommissionen. Die beteiligten Ethik-Kommissionen prüfen die Qualifikation der Prüfer und die Geeignetheit der Prüfstellen in ihrem Zuständigkeitsbereich. Ihre diesbezügliche Bewertung muss der federführenden Ethik-Kommission innerhalb von 30 Tagen nach Eingang des ordnungsgemäßen Antrags vorliegen.~~

§ 10 GCP-V wird wie folgt geändert:

Im Absatz 2 werden Satz 2 und Satz 3 gestrichen.

Im Absatz 4 werden Satz 3 und Satz 4 gestrichen.

§ 10 GCP-V	Änderungsvorschlag
(2) Die zuständige Ethik-Kommission hat eine Entscheidung über den ordnungsgemäßen Antrag auf zustimmende Bewertung der Änderungen innerhalb von 20 Tagen nach Eingang dem Sponsor und der zuständigen Bundesoberbehörde zu übermitteln. Bei multizentrischen klinischen Prüfungen, die im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes in mehr als einer Prüfstelle durchgeführt werden, bewertet die federführende Ethik-Kommission die Änderungen im Benehmen mit den beteiligten Ethik-Kommissionen. Die beteiligten Ethik-Kommissionen prüfen die Qualifikation der Prüfer und die Geeignetheit der Prüfstellen in ihrem Zuständigkeitsbereich. Bei Arzneimitteln, die somatische Zelltherapeutika oder Gentransfer-Arzneimittel oder Arzneimittel sind, die gentechnisch veränderte Organismen enthalten oder deren Wirkstoff ein biologisches Produkt menschlichen oder tierischen Ursprungs ist oder biologische Bestandteile menschlichen oder tierischen Ursprungs enthält oder zu seiner Herstellung derartige Bestandteile erfordert, beträgt die Frist 35 Tage. Bei xenogenen Zelltherapeutika gibt es keine zeitliche Begrenzung für den Bewertungszeitraum.	(2) Die zuständige Ethik-Kommission hat eine Entscheidung über den ordnungsgemäßen Antrag auf zustimmende Bewertung der Änderungen innerhalb von 20 Tagen nach Eingang dem Sponsor und der zuständigen Bundesoberbehörde zu übermitteln. ~~Bei multizentrischen klinischen Prüfungen, die im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes in mehr als einer Prüfstelle durchgeführt werden, bewertet die federführende Ethik-Kommission die Änderungen im Benehmen mit den beteiligten Ethik-Kommissionen. Die beteiligten Ethik-Kommissionen prüfen die Qualifikation der Prüfer und die Geeignetheit der Prüfstellen in ihrem Zuständigkeitsbereich.~~ Bei Arzneimitteln, die somatische Zelltherapeutika oder Gentransfer-Arzneimittel oder Arzneimittel sind, die gentechnisch veränderte Organismen enthalten oder deren Wirkstoff ein biologisches Produkt menschlichen oder tierischen Ursprungs ist oder biologische Bestandteile menschlichen oder tierischen Ursprungs enthält oder zu seiner Herstellung derartige Bestandteile erfordert, beträgt die Frist 35 Tage. Bei xenogenen Zelltherapeutika gibt es keine zeitliche Begrenzung für den Bewertungszeitraum.

(4) Zusätzliche Prüfstellen im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes darf der Sponsor nur dann in die klinische Prüfung einbeziehen, wenn die zuständige Ethik-Kommission, die die klinische Prüfung zustimmend bewertet hat, die Einbeziehung der jeweiligen zusätzlichen Prüfstelle zustimmend bewertet. Dem Antrag auf Erteilung der zustimmenden Bewertung sind die auf die zusätzlichen Prüfstellen bezogenen Angaben nach § 7 Abs. 2 Nr. 5 und 8, Abs. 3 Nr. 4, 6 bis 8, 13, 14, 16 und 18 beizufügen. Jede Ethik-Kommission, die nach Landesrecht für einen Prüfer zuständig ist, der in einer zusätzlichen Prüfstelle für die Durchführung der klinischen Prüfung verantwortlich ist, erhält eine Kopie des ursprünglichen Antrags und der Unterlagen auf zustimmende Bewertung der klinischen Prüfung, der zustimmenden Bewertung der in Satz 1 genannten Ethik-Kommission und des Antrags auf zustimmende Bewertung der Einbeziehung der zusätzlichen Prüfstelle. Die federführende Ethik-Kommission setzt sich mit ihr ins Benehmen. Die zustimmende Bewertung gilt als erteilt, wenn die federführende Ethik-Kommission dem Sponsor nicht innerhalb von 30 Tagen nach Eingang des ordnungsgemäßen Antrags begründete Bedenken übermittelt. Die federführende Ethik-Kommission unterrichtet die zuständige Bundesoberbehörde über die Bewertung.	(4) Zusätzliche Prüfstellen im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes darf der Sponsor nur dann in die klinische Prüfung einbeziehen, wenn die zuständige Ethik-Kommission, die die klinische Prüfung zustimmend bewertet hat, die Einbeziehung der jeweiligen zusätzlichen Prüfstelle zustimmend bewertet. Dem Antrag auf Erteilung der zustimmenden Bewertung sind die auf die zusätzlichen Prüfstellen bezogenen Angaben nach § 7 Abs. 2 Nr. 5 und 8, Abs. 3 Nr. 4, 6 bis 8, 13, 14, 16 und 18 beizufügen. ~~Jede Ethik-Kommission, die nach Landesrecht für einen Prüfer zuständig ist, der in einer zusätzlichen Prüfstelle für die Durchführung der klinischen Prüfung verantwortlich ist, erhält eine Kopie des ursprünglichen Antrags und der Unterlagen auf zustimmende Bewertung der klinischen Prüfung, der zustimmenden Bewertung der in Satz 1 genannten Ethik-Kommission und des Antrags auf zustimmende Bewertung der Einbeziehung der zusätzlichen Prüfstelle. Die federführende Ethik-Kommission setzt sich mit ihr ins Benehmen.~~ Die zustimmende Bewertung gilt als erteilt, wenn die zuständige ~~federführende~~ Ethik-Kommission dem Sponsor nicht innerhalb von 30 Tagen nach Eingang des ordnungsgemäßen Antrags begründete Bedenken übermittelt. Die zuständige ~~federführende~~ Ethik-Kommission unterrichtet die zuständige Bundesoberbehörde über die Bewertung.

4.4 Verschlankung der Meldepflichten (§ 12 Abs. 1 GCP-V)

Der Aufwand für die Meldungen nach § 67 AMG und § 12 GCP-V ist hoch und nicht mit einer Erhöhung der Sicherheit für die Patienten oder einer besseren Qualität der Studie verbunden, folglich zum großen Teil entbehrlich. Ein Teil dieser Meldungen entfällt durch die geplante Änderung der Prüfer-Definition.

Weitere Erleichterungen könnten dadurch erreicht werden, dass die Meldungen elektronisch erfolgen und dass diese Meldungen durch die Bundesoberbehörde durchgeführt werden. Dies wird bei klinischen Prüfungen mit Medizinprodukten bereits praktiziert. Neben der Vereinfachung des Meldeverfahrens hätte dieses Verfahren auch weitere Vorteile: Durch die Meldung der Prüfstellen durch die Bundesoberbehörde würde der Grad der Überwachung durch die zuständigen Behörden der Länder verbessert. Viele Meldungen von Prüf-

stellen an die zuständigen Behörden der Länder werden durch den Sponsor oder die Prüfer nicht oder nicht korrekt durchgeführt. Teilweise herrscht Unkenntnis über die Meldepflichten nach § 67 AMG und manchmal ist es schwierig, die zuständigen Behörden zu ermitteln. Aufgrund der Expertise der Bundesoberbehörde bezüglich des Meldewesens und durch ihre Kenntnis aller Prüfstellen wäre die Bundesoberbehörde am besten zur Meldung an die zuständigen Behörden der Länder geeignet.

Es ist nicht zu erwarten, dass ein elektronisches Meldeverfahren mit der geplanten Novelle des AMG und der GCP-V umgesetzt wird. Eine weitere Vereinfachung der Meldeverpflichtungen könnte jedoch durch kleine Änderungen der GCP-V erreicht werden:

§ 12 Absatz 1 Satz 1 Nr. 2 GCP-V fordert, die Daten aller genehmigungspflichtigen Änderungen auch an die zuständigen Behörden der Länder zu melden. Diese Forderung sollte gestrichen werden. Die zuständigen Behörden der Länder sind nicht über die Einzelheiten des Prüfplans informiert, so dass eine Information über das Datum einer Änderung nicht dazu beiträgt, die Aufsicht durch die Behörden zu verbessern. Der Aufwand, das Datum jeder Änderung des Prüfplans an alle zuständigen Behörden der Länder zu melden, ist bei Studien mit vielen Prüfstellen und bei Studien mit vielen Änderungen dagegen erheblich. Die Vereinfachung wird durch folgende Gesetzesänderungen erreicht:

§ 12 GCP-V wird wie folgt geändert:

Im Absatz 1 werden nach Satz 1 bei Punkt 2 die folgenden Wörter gestrichen: „und, sofern zutreffend, Daten von Genehmigungen nachträglicher Änderungen nach § 10 Abs. 1*“.*

Im Absatz 1 werden nach Satz 1 bei Punkt 3 die folgenden Wörter gestrichen: „und, sofern zutreffend, Daten von Genehmigungen nachträglicher Änderungen nach § 10 Abs. 1“.

Wenn man den Vorschlägen zur Vereinfachung des Verfahrens bei den Ethik-Kommissionen folgt, muss noch folgende Änderung durchgeführt werden:

Im Absatz 1 wird nach Satz 1 der Punkt 4 gestrichen.

Wenn man den Vorschlägen zur Vereinfachung des Verfahrens bei den Ethik-Kommissionen nicht folgt, sollte folgende Änderung durchgeführt werden:

Im Absatz 1 wird nach Satz 1 bei Punkt 4 die folgenden Wörter gestrichen: „sowie Datum ihrer diesbezüglichen Bewertung“.

§ 12 GCP-V	Änderungsvorschlag
(1) Der Prüfer fügt seiner Anzeige nach § 67 des Arzneimittelgesetzes bei der zuständigen Behörde für jede von ihm durchgeführte klinische Prüfung die folgenden Angaben bei:	(1) Der Prüfer fügt seiner Anzeige nach § 67 des Arzneimittelgesetzes bei der zuständigen Behörde für jede von ihm durchgeführte klinische Prüfung die folgenden Angaben bei:
1. Name, Anschrift und Berufsbezeichnung des zur Anzeige verpflichteten Prüfers,	1. Name, Anschrift und Berufsbezeichnung des zur Anzeige verpflichteten Prüfers,
2. Bezeichnung der zuständigen Bundesoberbehörde sowie Datum der erteilten Genehmigung und, sofern zutreffend, Daten von Genehmigungen nachträglicher Änderungen nach § 10 Abs. 1,	2. Bezeichnung der zuständigen Bundesoberbehörde sowie Datum der erteilten Genehmigung ~~und, sofern zutreffend, Daten von Genehmigungen nachträglicher Änderungen nach § 10 Abs. 1~~,

3. Bezeichnung und Anschrift der nach § 42 Abs. 1 Satz 1 oder 2 des Arzneimittelgesetzes zuständigen Ethik-Kommission sowie Datum ihrer zustimmenden Bewertung und, sofern zutreffend, Daten von Genehmigungen nachträglicher Änderungen nach § 10 Abs. 1,	3. Bezeichnung und Anschrift der nach § 42 Abs. 1 Satz 1 oder 2 des Arzneimittelgesetzes zuständigen Ethik-Kommission sowie Datum ihrer zustimmenden Bewertung ~~und, sofern zutreffend, Daten von Genehmigungen nachträglicher Änderungen nach § 10 Abs. 1~~,
4. Bezeichnung und Anschrift der für den Prüfer und die Prüfstelle zuständigen beteiligten Ethik-Kommission sowie das Datum ihrer diesbezüglichen Bewertung,	~~4. Bezeichnung und Anschrift der für den Prüfer und die Prüfstelle zuständigen beteiligten Ethik-Kommission sowie das Datum ihrer diesbezüglichen Bewertung,~~
[...]	[...]

Für die Erteilung der zustimmenden Bewertung sind nicht die beteiligten Ethik-Kommissionen zuständig, sondern die federführende Ethik-Kommission (siehe § 10 Abs. 4 GCP-V). Das Datum der Bewertung durch die beteiligten Ethik-Kommissionen wird dem Sponsor in der Regel nicht mitgeteilt und ist auch nicht relevant (entscheidend ist allein die Bewertung der federführenden Ethik-Kommission). Trotzdem bestehen die zuständigen Behörden der Länder darauf, dass der Sponsor dieses Datum von den beteiligten Ethik-Kommissionen erfragt.

4.5 Änderung der AM-Nutzenverordnung (§ 5 AM-NutzenV)

Klinische Studien sind immer Versuche am Menschen. Aufgrund des medizinischen Fortschritts und nicht zuletzt auch wegen Mißbrauchs und Verbrechen in der klinischen Forschung in den letzten Jahrhunderten hat sich heute über den Nürnberger Kodex, die Deklaration von Helsinki sowie die Bestimmungen des AMG (insb. die §§40 bis 42a AMG), ICH-Guidelines, der Berufsordnung der Ärzte und der Etablierung von Ethikkommissionen ein umfangreiches und dichtes Regelwerk zur Sicherung der Patientenrechte bei Versuchen am Menschen entwickelt.

Dieser notwendige Regulierungsrahmen setzt der Gewinnung von Erkenntnissen durch klinische Studien ethische bzw. regulatorische Grenzen. Weitere Grenzen der Gewinnung von Erkenntnissen bestehen in der zeitlichen Dimension. Manche patientenrelevanten therapeutischen Effekte lassen sich wenn überhaupt erst viele Jahre später nachweisen (z.B. HPV-Impfung). Auch muss die Forderung nach weiteren Studien verhältnismäßig sein. Diese Probleme treten insbesondere bei schweren und seltenen Erkrankungen auf (Onkologie, Multiple Sklerose, Orphan Drugs, etc.).

Werden diese Besonderheiten bei der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, so werden Arzneimittel insbesondere für schwere und seltene Erkrankungen oft keinen Zusatznutzen belegen können, da die gestellten Anforderungen unerfüllbar sind. Das Ergebnis wären zu niedrige Preise, die die Anreize zur Erforschung solcher Präparate nachhaltig erodieren. Dies ist nicht im Patienteninteresse. Zudem widerspräche dieser Ansatz der Logik des Nikolausbeschlusses des BVerfG wonach Versicherte mit einer lebensbedrohlichen oder regelmäßig tödlichen Erkrankung, für die eine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Leistung nicht zur Verfügung steht, Leistungen beanspruchen können, wenn eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf Heilung oder auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf besteht.

Aus der Logik des Nikolausurteils lassen sich somit – im Interesse der Patienten – die Anforderungen an den Nachweis des Zusatznutzen in Anbetracht der Grenzen des Erkenntnisgewinns infolge naturwissenschaftlicher, regulatorischer und ethischer Gegebenheiten wie folgt formulieren:

- Je schwerer eine Erkrankung und je höher damit der medizinische Bedarf ist und
- je weniger dem medizinischen Standard entsprechende Therapien es gibt,
- desto mehr Kompromisse sollten bei der Zuerkennung des Zusatznutzens gemacht werden.

Insbesondere bei onkologischen Therapien ist hierbei zu berücksichtigen, dass Therapien oft sequentiell sind und nicht optional. Daher sind neben patientenrelevanten Endpunkten zum Nachweis des Nutzens hilfsweise auch geeignete Surrogatparameter zugelassen, die auf den Nutzen eines Arzneimittels in Bezug auf den Endpunkt mit gewisser Wahrscheinlichkeit schließen lassen. Ein Surrogatendpunkt ist dann geeignet, wenn der Effekt auf den zu ersetzenden patientenrelevanten Endpunkt durch den Effekt auf den Surrogatendpunkt in einem ausreichenden Ausmaß und hinreichender Wahrscheinlichkeit erklärt wird. Der zu fordernde Grad an das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit der Korrelation von Surrogatparameter zum Endpunkt sollte nach der Schwere der Erkrankung und dem medizinischen Bedarf bemessen werden. Die Berücksichtigung dieser Kriterien wird durch folgende Gesetzesänderung sichergestellt:

§ 5 AM-NutzenV wird wie folgt geändert:
*Im Absatz 3 werden nach Satz 5 die folgenden Sätze 6 und 7 angefügt:: „*Sofern es unmöglich oder unangemessen ist, Endpunkte zu erreichen oder entsprechende Nachweise zu erbringen, die unmittelbar patientenrelevante therapeutische Effekte zeigen, sind geeignete Surrogatendpunkte zu fordern. Die an Surrogatendpunkte zu stellenden Anforderungen nehmen sowohl mit der Schwere der zu behandelnden Erkrankung, als auch mit der Anzahl der medizinischen Standards entsprechenden therapeutischen Alternativen ab.“
*Im Absatz 5 werden nach Satz 2 die folgenden Sätze 3 und 4 eingefügt: „*Können weder zum Zeitpunkt der Bewertung noch später valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorliegen, erfolgt die Bewertung auf der Grundlage der verfügbaren Evidenz unter Berücksichtigung der Studienqualität mit Angabe der Wahrscheinlichkeit für den Beleg eines Zusatznutzens, einschließlich des Nachweises über geeignete Surrogatendpunkte. Die an die Studienqualität zu stellenden Anforderungen nehmen sowohl mit der Schwere der zu behandelnden Erkrankung, als auch mit der Anzahl der medizinischen Standards entsprechenden therapeutischen Alternativen ab.“ *Der jetzige Satz 3 wird Satz 5.*

§ 5 AM-NutzenV	Änderungsvorschlag
[…]	[…]
(3) Für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die die Voraussetzungen nach Absatz 2 nicht erfüllen, wird ein Zusatznutzen für das jeweilige zugelassene Anwendungsgebiet nachgewiesen im Vergleich zu der nach § 6 bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie auf der Grundlage von Unterlagen zum Nutzen des Arzneimittels in den zugelassenen Anwendungsgebieten. Basis sind die arzneimittelrechtliche Zulassung, die behördlich genehmigten Produktinformationen sowie Bekanntmachungen von Zulas-	(3) Für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die die Voraussetzungen nach Absatz 2 nicht erfüllen, wird ein Zusatznutzen für das jeweilige zugelassene Anwendungsgebiet nachgewiesen im Vergleich zu der nach § 6 bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie auf der Grundlage von Unterlagen zum Nutzen des Arzneimittels in den zugelassenen Anwendungsgebieten. Basis sind die arzneimittelrechtliche Zulassung, die behördlich genehmigten Produktinformationen sowie Bekanntmachungen von Zulas-

sungsbehörden und die Bewertung von klinischen Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin. Für die erstmalige Bewertung nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch zum Zeitpunkt der Markteinführung sind für die Bewertung des Arzneimittels mit neuen Wirkstoffen grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen. Reichen die Zulassungsstudien nicht aus, kann der Gemeinsame Bundesausschuss weitere Nachweise verlangen. Sofern es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern, sind Nachweise der best verfügbaren Evidenzstufe einzureichen. […] (5) Für Arzneimittel nach Absatz 3 wird der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt als Verbesserung der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte zum Nutzen gemäß § 2 Absatz 3. Können zum Zeitpunkt der Bewertung valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen, erfolgt die Bewertung auf der Grundlage der verfügbaren Evidenz unter Berücksichtigung der Studienqualität mit Angabe der Wahrscheinlichkeit für den Beleg eines Zusatznutzens und kann eine Frist bestimmt werden, bis wann valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorgelegt werden sollen. Liegen keine direkten Vergleichsstudien für das neue Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor oder lassen diese keine ausreichenden Aussagen über einen Zusatznutzen zu, können verfügbare klinische Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen werden, die sich für einen indirekten Vergleich mit dem Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen eignen. […]	sungsbehörden und die Bewertung von klinischen Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin. Für die erstmalige Bewertung nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch zum Zeitpunkt der Markteinführung sind für die Bewertung des Arzneimittels mit neuen Wirkstoffen grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen. Reichen die Zulassungsstudien nicht aus, kann der Gemeinsame Bundesausschuss weitere Nachweise verlangen. Sofern es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern, sind Nachweise der best verfügbaren Evidenzstufe einzureichen. **Sofern es unmöglich oder unangemessen ist, Endpunkte zu erreichen oder entsprechende Nachweise zu erbringen, die unmittelbar patientenrelevante therapeutische Effekte zeigen, sind geeignete Surrogatendpunkte zu fordern. Die an Surrogatendpunkte zu stellenden Anforderungen nehmen sowohl mit der Schwere der zu behandelnden Erkrankung, als auch mit der Anzahl der medizinischen Standards entsprechenden therapeutischen Alternativen ab.** […] (5) Für Arzneimittel nach Absatz 3 wird der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt als Verbesserung der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte zum Nutzen gemäß § 2 Absatz 3. Können zum Zeitpunkt der Bewertung valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen, erfolgt die Bewertung auf der Grundlage der verfügbaren Evidenz unter Berücksichtigung der Studienqualität mit Angabe der Wahrscheinlichkeit für den Beleg eines Zusatznutzens und kann eine Frist bestimmt werden, bis wann valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorgelegt werden sollen. **Können weder zum Zeitpunkt der Bewertung noch später valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorliegen, erfolgt die Bewertung auf der Grundlage der verfügbaren Evidenz unter Berücksichtigung der Studienqualität mit Angabe der Wahrscheinlichkeit für den Beleg eines Zusatznutzens, einschließlich des Nachweises über geeignete Surrogatendpunkte. Die an die Studienqualität zu stellenden Anforderungen nehmen sowohl mit der Schwere der zu behandelnden Erkrankung, als auch mit der Anzahl der medizinischen Standards entsprechenden therapeutischen Alternativen ab.** Liegen keine direkten Vergleichsstudien für das neue Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor oder lassen diese keine ausreichenden Aussagen über einen Zusatznutzen zu, können verfügbare klinische Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen werden, die sich für einen indirekten Vergleich mit dem Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen eignen. […]

4.6 Rezeptur/Defektur

Als Ausfluss des § 21 Abs. 2 Nr. 1 AMG dürfen Apotheker unter bestimmten Voraussetzungen Arzneimittel selbst herstellen und abgeben, ohne ein Zulassungsverfahren durchlaufen zu müssen (§§ 7 und 8 Apothekenbetriebsordnung – ApBetrO). Während in anderen Bereichen eine Verschärfung der Zugangshürden zu beobachten ist, zeigt diese Regelung, dass eine Herstellung in Apotheken unbürokratisch möglich ist. Ob die Mehrbelastung, die insbesondere die forschenden kleinen und mittleren Unternehmen trifft, vor diesem Hintergrund gerechtfertigt ist, bleibt zu diskutieren (Ebenso Pannenbecker/Guttmann, Rezeptur, Defektur und Fertigarzneimittel, PharmR 2011, 356, m.w.N.).

Berlin, den 06. Januar 2012

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

Die Arbeitsgruppe „Gesundheitspolitik“, BIO Deutschland e.V.:

Dr. Robert Schupp, Geschäftsführer der Celgene GmbH**,** leitet die Arbeitsgruppe „Gesundheitspolitik“ mit Vertreterinnen und Vertretern der Unternehmen Celgene GmbH, DRAUM – Interim Management & Consulting, EUCOPE AISBL, Eurofins MediGenomix GmbH, FGK GmbH, Fresenius Biotech GmbH, Intendis GmbH, Jones Day, MAPO GmbH, NDA Regulatory Service GmbH, ph Biotech Consulting, PricewaterhouseCoopers AG, Sandoz International GmbH, Sträter Rechtsanwälte, TRM Universität Leipzig u.a.

Die Arbeitsgruppe „Regulatorische Angelegenheiten“, BIO Deutschland e.V.:

Prof. Peter Buckel, Geschäftsführer der SuppreMol GmbH, **und Markus Hofbauer,** Manager Regulatory Affairs der Wacker Biotech GmbH**,** leiten die Arbeitsgruppe „Regulatorische Angelegenheiten“ mit Vertreterinnen und Vertretern der Unternehmen Agennix AG, AiCuris GmbH & Co. KG, Amantec GmbH, Apceth GmbH & Co KG, Celgene GmbH, CellGenix GmbH, co.don AG, Diapharm Biotech GmbH, Direvo Industrial Biotech GmbH, EUCOPE AISBL, FGK GmbH, Immunservice GmbH, Jones Day, Kleiner Rechtsanwälte, Micromet AG, Miltenyi Biotech GmbH, Monipol GmbH, NDA Regulatory Service GmbH, Nuvo Research GmbH, Osborne Clarke, PharmaLex GmbH, PricewaterhouseCoopers AG, ProBioGen AG, Scil Proteins GmbH, Scil Technology GmbH, SGS Institut Fresenius GmbH, Sozietät Ritterhaus, Sträter Rechtsanwälte, SuppreMol GmbH, Ulbrich und Partner Unternehmensberatung, Wacker Biotech GmbH, u.a.

Die Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland) hat sich mit ihren mehr als 270 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 **berlinbiotechpark GmbH**, **Celgene GmbH**, **CMS Hasche Sigle**, **Commerzbank AG, Deutsche Bank AG, EBD Group, Ernst & Young AG, KPMG AG, Miltenyi Biotec GmbH, Merck KGaG, PricewaterhouseCoopers AG, Roche, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, SAP Deutschland AG & Co. KG** und **TVM Capital GmbH**.

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.

Tegeler Weg 33 / berlinbiotechpark

10589 Berlin

Tel.: 030-345 05 93 30

Fax: 030-345 05 93 59

E-Mail: info@biodeutschland.org

Web: www.biodeutschland.org