



**Stellungnahme der  
Arbeitsgemeinschaft für Angewandte Humanpharmakologie,  
AGAH e.V.**

zum

Referentenentwurf des Bundesministeriums für Gesundheit

**Entwurf eines Vierten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und  
anderer Vorschriften**

(25.11.2015)

Die Arbeitsgemeinschaft für Angewandte Humanpharmakologie, AGAH e.V., begrüßt den Referentenentwurf in den meisten Punkten, da er die EU-Verordnung 536/2014 weitgehend intentionsgemäß umsetzt und konkrete Vorgaben für die Zusammenarbeit von BOB und Ethik-Kommissionen im Dossierbeurteilungsverfahren macht. Er führt allerdings in einigen Punkten erschwerte Bedingungen für die Studiendurchführung ein, läßt wichtige Punkte offen und nutzt nicht alle im Rahmen der Vorgaben möglichen Aspekte, um den Forschungsstandort Deutschland zu erhalten. Die AGAH, die sich schwerpunktmäßig mit Phase I-Studien und mononationalen, multizentrischen Studien in Deutschland befasst, möchte daher die Gelegenheit nutzen, einige Bedenken und Verbesserungsvorschläge vorzubringen.

1. Die gegenwärtige deutsche Gesetzeslage sieht eine Studiengenehmigung durch die BOB innerhalb von 30 Tagen vor, das Votum der federführenden Ethik-Kommission in monozentrischen Studien ebenfalls innerhalb von 30 Tagen. Gegenwärtig verkürzt sich die Frist auf 14 Tage, wenn eine klinische Prüfung der Phase I als Teil eines mehrere Prüfungen umfassenden Entwicklungsprogramms auf einer von dieser Ethik-Kommission zustimmend bewerteten Prüfung desselben Entwicklungsprogramms aufbaut. Wegen der Erfordernis einer Abstimmung mit den lokalen Ethik-Kommissionen erfolgt das Votum in multizentrischen Studien innerhalb von 60 Tagen. Kurze Genehmigungsfristen für klinische Prüfungen der Phase I sind sehr relevant für den Forschungsstandort Deutschland und haben dazu beigetragen, dass seit 2004 viele Prüfungen früher Phasen in Deutschland durchgeführt werden. Der Referentenentwurf macht keine Angaben zur Dauer der Bearbeitung durch BOB und Ethik-Kommission und führt damit die zeitlichen Vorgaben der Verordnung von 60 bis maximal 106 Tagen im deutschen Recht ein. Die Verordnung betrachtet diese Zeitschiene jedoch als Maximalzeit und erlaubt kürzere Verfahren. Da in frühen Phasen der Zeitdruck für klinische Studien besonders hoch ist, möchte die AGAH im Interesse des Forschungsstandorts Deutschland vorschlagen, den möglichen Spielraum zu nutzen und deutsche monozentrische und multizentrische Studien wie bisher innerhalb von 30 Tagen zu genehmigen. Da in Zukunft auch für die Beurteilung

von multizentrischen Studien nur eine Ethik-Kommission vorgesehen ist, sollte dieser verkürzte Zeitraum auch für multizentrische deutsche Studien möglich sein.

Ein neuer Absatz (6) sollte in §40 AMG eingeführt werden:

*„Betrifft ein Antrag eine klinische Prüfung, die nur im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes durchgeführt wird, verkürzt sich die in Artikel 6 Abs. 4 der Verordnung Nr. 536/2014 genannte Frist auf höchstens 30 Tage. Ist diese klinische Prüfung eine klinische Prüfung der Phase I, die als Teil eines mehrere klinische Prüfungen umfassenden, nach §40 genehmigten Entwicklungsprogramms durchgeführt wird, verkürzt sich die Frist auf 14 Tage. Diese Fristverkürzungen gelten nicht bei klinischen Prüfungen mit gentechnisch hergestellten Prüfpräparaten.“*

Eine nicht gesetzlich verankerte Lösung muss mit einem hohen Maß an Planungsverlässlichkeit für Sponsoren und Studienzentren einhergehen und nicht nur die BOB sondern auch die Ethik-Kommissionen betreffen. Ein aus unserer Sicht gangbarer Kompromiss könnte eine Selbstverpflichtung der BOB sein zu deutlich kürzeren Bearbeitungsfristen in Kombination mit einer in die Verfahrensordnung für Ethik-Kommissionen aufgenommenen Verpflichtung zur Einhaltung einer zu definierenden verkürzten Frist für klinische Prüfungen der Phase I. Als maximale Frist für die Bewertung von klinischen Prüfungen der Phase I sollten wie bislang 30 Tage gelten. Vorteilhaft für den Forschungsstandort Deutschland, der hier ganz klar in direkter Konkurrenz zu anderen EU-Ländern steht, wären kürzere Fristen von 14 Tagen, insbesondere für wenig komplexe und nicht sicherheitskritische Phase I Prüfungen.

2. Da in Zukunft eine Meldung der geplanten klinischen Prüfung an alle beteiligten Stellen über das Single Portal erfolgen wird, ist auch eine separate Meldung bei der zuständigen Behörde nach §67 nicht mehr erforderlich. Entsprechend sieht der Referentenentwurf Streichungen im §67 Absatz (1) vor: *„...klinisch prüfen“* und *“...bei einer klinischen bei Menschen auch der zuständigen Bundesoberbehörde...“*. Es sollte konsequenterweise aber auch der nachfolgende Teil des Absatz (1) gestrichen werden: *„Ist nach Satz 1 eine klinische Prüfung bei Menschen anzuzeigen, so sind der zuständigen Behörde auch deren Sponsor, sofern vorhanden dessen Vertreter nach §40 Absatz 1 Satz 3 Nummer 1 sowie der Prüfer und sein Stellvertreter, soweit erforderlich auch mit Angabe der Stellung als Leiter der klinischen Prüfung, namentlich zu benennen.“*
3. In §40b Absatz (2) wird die Aufklärung des Prüfungsteilnehmers ausschließlich durch den Arzt vorgeschrieben. In der EU-Verordnung Art. 29 Satz 2c) wird verlangt, dass: die Aufklärung *„...ein Mitglied des Prüfungsteams führt, das gemäß dem Recht des betroffenen Mitgliedstaats angemessen qualifiziert ist“*. Unter bestimmten Voraussetzungen kann es sein, dass Patienten den Ausführungen von Studienschwestern aufmerksamer folgen als denen von Ärzten. Daher sollte die Mitarbeit von geschultem Studienpersonal im Informationsprozess nicht ausgeschlossen werden. Die AGAH schlägt daher folgende Änderung vor: *„Die betroffene Person ist durch einen Prüfer, der Arzt, oder bei einer zahnmedizinischen Prüfung, Zahnarzt ist, , im Rahmen des Gesprächs nach Artikel 29 Absatz 2 Buchstabe c der Verordnung (EU) Nr. 536/2014*

*aufzuklären.“ **Der Prüfer kann zur Unterstützung im Informationsprozess qualifiziertes Studienpersonal heranziehen.***

4. Aufgrund der Bestimmungen der EU-Verordnung wird das Ethik-Kommissions System in Deutschland geändert. In Zukunft wird nur noch eine Ethik-Kommission einen Antrag beurteilen und entsprechend §40 Absatz (4) die Beurteilung von Nutzen und Risiko für die Prüfungsteilnehmer aber auch der Studienmethodologie und der Eigenschaften der Prüfpräparate verantworten. Dies erfordert umfangreiches Fachwissen in klinischer Prüfungsmethodologie. In § 41 Absatz (1) Satz 2 wird die Zusammensetzung aber auf mindestens einen Juristen, einen Ethiker und drei klinisch erfahrene Ärzten sowie einen Laien limitiert. Damit ist keine Erfahrung in Klinischer Prüfungsmethodologie gewährleistet. Die AGAH schlägt vor, dass diese Sachkenntnis als Mindestanforderung hinzugefügt wird, am besten durch die gesetzlich festgelegte Beteiligung eines Klinischen Pharmakologen, mindestens aber in der folgenden Weise: §41 (1) 2.: *„Vorlage rechtlicher Vorgaben, die die interdisziplinäre Zusammensetzung unter Beteiligung von mindestens einem Juristen mit der Befähigung zum Richteramt, einer Person mit wissenschaftlicher oder beruflicher Erfahrung auf dem Gebiet der Ethik in der Medizin, drei Ärzten, die über Erfahrungen in der klinischen Medizin verfügen, **einer Person mit wissenschaftlicher oder beruflicher Erfahrung auf dem Gebiet der klinischen Prüfungsmethodologie** sowie einem Laien sicherstellen.“*
5. Entsprechend §41a werden die Details des Geschäftsverteilungsplans der Ethik-Kommissionen nicht durch diesen Referentenentwurf geregelt, sondern den Ethik-Kommissionen überlassen. Aufgrund der Spezialkenntnisse, die für die Beurteilung von klinischen Prüfungen im Bereich der Humanpharmakologie und der Pädiatrie erforderlich sind, auch unter Berücksichtigung der kurzen Beurteilungsfristen, regt die AGAH an, im Gesetz die Einführung von spezialisierten Ethik-Kommissionen für humanpharmakologische und für pädiatrische Prüfungen festzulegen. In anderen EU Staaten wie den Niederlanden und Finland wurden mit dieser Spezialisierung von Ethik-Kommissionen sehr gute Erfahrungen gemacht.
6. Die AGAH bedauert, dass es im Referentenentwurf noch keinen konkreten Gesetzesvorschlag dafür gibt, wie in Zukunft die Genehmigung von Studien, die unter die Strahlenschutzverordnung fallen, innerhalb der von der EU-Verordnung vorgegebenen Zeitschienen geregelt wird. Die gegenwärtige Regelung hat dazu geführt, dass 15 bis 20% weniger Studien in Deutschland durchgeführt werden mit entsprechenden Nachteilen für deutsche Patienten und den Forschungsstandort Deutschland. Die EU-Verordnung sieht eine Genehmigung ALLER klinischen Prüfungen mit Medikamenten im vorgegebenen Zeitrahmen vor. Ein deutscher Alleingang mit Verzögerung von Prüfungen, die in Deutschland unter die Strahlenschutzverordnung fallen, ist nicht im Sinne der Verordnung.
7. Wir begrüßen, dass der Referentenentwurf sich konsequent auf die EU-Verordnung bezieht und diese wo erforderlich direkt zitiert. Allerdings ist dadurch die Intention

der deutschen Festlegungen an prägnanten Stellen nicht direkt nachvollziehbar. So werden z.B. in §4 Absatz (23) zwar mit Bezug auf die EU-Verordnung „Klinische Prüfung“ und „nichtinterventionelle Studie“ definiert, nicht aber die Begriffe „klinische Studie“ und „minimalinterventionelle Studie“. Grundsätzlich wäre zu überlegen, eine erleichterte Lesbarkeit des AMG Gesetzestexte anzustreben, ohne dass der Verordnungstext parallel zum deutschen Gesetzestext nachgeschlagen werden muss. Dies könnte z.B. durch Fußnoten erreicht werden, die den Verordnungstext wiedergeben. Besonders deutlich wird dieser derzeitige Mangel z.B. in §41b, Absatz 2 „Die Ethik-Kommission hat ... schutzbedürftige Bevölkerungsgruppen gemäß Artikel 10 der Verordnung (EU) 536/2014 besonders zu berücksichtigen.“ Wie die diesbezügliche Vorgehensweise ist, wird aus dem Text des AMG direkt nicht mehr erkennbar, sondern erst wenn dieser im Zusammenhang mit der EU-Verordnung gelesen wird.

8. Entsprechend der Absätze (15) und (16) in Art. 2 der EU-Verordnung wird es wieder einen „Prüfer“ und einen „Hauptprüfer“ geben. Beide haben Verantwortung für eine Prüfstelle, letzterer aber als Leiter eines Prüfteams. §4 Absatz (25) gibt in der gegenwärtigen Fassung keine weitere Information. Es ist daher nicht nachvollziehbar, warum diese Definition hier aufgenommen wird, andere Definitionen der Verordnung jedoch nicht. Die Gelegenheit dieser Gesetzesnovelle könnte jedoch genutzt werden, um das Prüfungsteam und die Verantwortlichkeiten des Hauptprüfers im Interesse einer professionellen Prüfungsdurchführung genauer zu definieren: §3 (25a): **„Das Prüfungsteam umfasst alle ärztlichen und nicht-ärztlichen Mitarbeiter, die Aufgaben im Rahmen der klinischen Prüfung in einer Prüfstelle übernehmen. Wird eine klinische Prüfung in einer Prüfstelle von einer Gruppe von Personen durchgeführt, so ist der Hauptprüfer der für die Durchführung verantwortliche Leiter dieser Gruppe. Dieser hat die Prüfgruppe anzuleiten, Verantwortlichkeiten schriftlich zu delegieren, ihr für ihre Tätigkeiten erforderliche Informationen und Ressourcen zur Verfügung zu stellen und ihre Tätigkeiten zu überwachen.“**
9. Die Kennzeichnung von Prüfpräparaten, vor allem in multinationalen Studien und wenn der Sponsor seinen Sitz im nicht-deutschsprachigen Ausland hat, ist in der Praxis sehr aufwendig. Die Bedingungen für klinische Prüfungen in Deutschland könnten erleichtert werden, wenn eine Kennzeichnung auf Englisch in gewissem Umfang erlaubt würde. Die AGAH schlägt folgende Änderungen des Referentenentwurfs vor: §10 (1): **„Prüf- und Hilfspräparate müssen in deutscher Sprache gekennzeichnet sein, soweit sie an Prüfungsteilnehmer abgegeben werden. Wenn englisch gekennzeichnete Prüf- und Hilfspräparate von Mitgliedern des Prüfteams verabreicht werden, genügt eine zusätzliche deutsche Fassung in Form eines dem Prüfteam zur Verfügung stehenden Begleitdokuments.“**
10. Der Referentenentwurf sieht in § 40a Satz 3 eine Versicherung für den Schadensfall durch Teilnahme an einer klinischen Prüfung vor. Die EU-Verordnung ermöglicht in §76 Absatz (1) auch andere Mechanismen **„soweit sie hinsichtlich ihres Zwecks gleichwertig sind und der Art und dem Umfang des Risikos entsprechen.“** Erfahrungen

in anderen EU-Ländern haben gezeigt, dass die Absicherung des Schadensfalls durch das öffentliche Gesundheitssystem wie in Dänemark, durch einen speziellen Fond wie in Schweden oder deutlich niedrigere Versicherungspolicen wie in den meisten anderen EU-Ländern einen zuverlässigen Schutz des Patienten ermöglichen. Internationale Vergleiche haben gezeigt, dass die Versicherungsbeträge pro Patient in Deutschland durchweg mit Abstand am höchsten sind. Von der Versicherungswirtschaft wird eingeräumt, dass die Profitmargen in dieser Branche sehr hoch sind. Die Gelegenheit dieser AMG-Änderung sollte genutzt werden, um eine Not-for-Profit-Regelung oder zumindest eine transparente Berechnung der Versicherungsbeträge mit Offenlegung der Risikoeinschätzungskriterien für klinische Prüfungen einzuführen. Dies würde vor allem die Durchführung von deutlich mehr dringend erforderlichen Therapie-Optimierungsstudien unter akademischer Leitung ermöglichen.

### **Für den Vorstand der AGAH**

Dr. Kerstin Breithaupt-Grögler	(Past President AGAH)
Dr. Ingrid Klingmann	(Regent AGAH)
Dr. Barbara Schug	(President Elect AGAH)