

Stellungnahme des BIO Deutschland e. V.
Referentenentwurf für ein Medizinforschungsgesetz
(MFG)

Berlin, 15. Februar 2024

Inhalt

1.	Zusammenfassung	3
2.	Einleitung	4
3.	Bewertung des Referentenentwurfs	4
3.1.	Zu Artikel 1 – Änderung des Arzneimittelgesetzes	5
3.1.1.	Zu Nr. 3 – § 14 Abs. 6 u. 7 Entscheidung über die Herstellungserlaubnis	5
3.1.2.	Zu Nr. 5b – § 40 Abs. 4 Verfahren zur Genehmigung einer klinischen Prüfung	6
3.1.3.	Zu Nr. 9 – § 41c Bundes-Ethik-Kommission	6
3.1.4.	Zu Nr. 10 – § 41d Richtlinien zur Bewertung klinischer Prüfungen durch Ethik-Kommissionen	7
3.1.5.	Zu Nr. 11 – § 42d Standardvertragsklauseln für die Durchführung klinischer Prüfungen	7
3.1.6.	Zu Nr. 12 – § 47 Abs. 1 Nr. 2 Buchstabe g Vertriebsweg	7
3.2.	Zu Artikel 2 – Änderung des Medizinprodukte-Durchführungsgesetzes	8
3.2.1.	Zu Nr. 3 – § 33 Abs. 1 Antrag bei der Ethik-Kommission	8
3.3.	Zu Artikel 3 – Änderung des Strahlenschutzgesetzes	9
3.3.1.	Zu Nr. 4 – §§ 31a bis 31c Medizinische Forschung	9
3.3.2.	Zu Nr. 18 – § 190a Zuständigkeit des BfArM und des PEI	10
3.4.	Zu Artikel 5 – Änderung des Fünften Buches Sozialgesetzbuch	10
3.4.1.	Zu Nr. 3c – § 130b Vereinbarungen zwischen dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen über Erstattungsbeträge für Arzneimittel, Verordnungsermächtigung	10

1. Zusammenfassung

Dem Strategiepapier „Verbesserung der Rahmenbedingungen für den Pharmabereich in Deutschland - Handlungskonzepte für den Forschungs- und Produktionsstandort“ der Bundesregierung folgend, sieht der vorliegende Gesetzentwurf vor, eine Bundes-Ethik-Kommission einzurichten, um den Start von Forschungsvorhaben zu beschleunigen. Diese soll beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) angesiedelt sein und ab 2025 die datenschutzrechtliche und strahlenschutzrechtliche Bewertung von klinischen Studien zu neuen Arzneimitteln, die erstmals am Menschen geprüft werden sowie Gen- und Zelltherapeutika übernehmen. Zudem sollen das BfArM und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) sich bei der Zulassung von Arzneimitteln besser koordinieren. Das PEI ist unter anderem für Impfstoffe und Gentherapien zuständig, das BfArM für herkömmliche Arzneimittel. Ziel ist eine bessere Verzahnung des strahlenschutzrechtlichen Anzeige- und Genehmigungsverfahrens mit den medizinprodukterechtlichen Genehmigungs- oder Anzeigeverfahren und den Verfahren zur Genehmigung einer klinischen Prüfung mit Arzneimitteln. Es wird ein sogenannter Single-Gate-Ansatz eingeführt, bei dem alle strahlenschutzrechtlichen Anzeige- oder Genehmigungsverfahren über dasselbe elektronische Einreichungsportal erfolgen. Die Prüfung der strahlenschutzrechtlichen Anzeigeverfahren soll vollständig an die Ethik-Kommissionen abgegeben werden. Außerdem soll es künftig auf bestimmte Indikationen spezialisierte registrierte Ethik-Kommissionen der Länder geben. Auch sollen die Prüffristen deutlich verkürzt und an die Fristen der Genehmigung einer klinischen Prüfung angeglichen werden. Darüber hinaus werden Hürden für die Durchführung dezentraler klinischer Prüfungen abgebaut, indem der Sondervertriebsweg für Prüf- und Hilfspräparate erweitert und die elektronische Einwilligung ermöglicht werden. Die Kennzeichnung von Prüf- und Hilfspräparaten wird erleichtert und die Genehmigung mononationaler klinischer Prüfungen beschleunigt. Zusätzlich wird das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) Standardvertragsklauseln für die Durchführung klinischer Prüfungen erarbeiten und zur Verfügung stellen.

Die zuständigen Bundes- und Landesbehörden sollen gestärkt werden, indem die jeweils zuständige Bundesoberbehörde ermächtigt wird, Empfehlungen zur Auslegung der EU-Grundsätze und Leitlinien Guter Herstellungspraxis zu veröffentlichen. Das soll die zuständigen Behörden der Länder dabei unterstützen, die Auslegungspraxis in den Bereichen der Herstellung und der Prüfung von Arzneimitteln für neuartige Therapien, insbesondere von Gen- und Zelltherapeutika, weiter zu harmonisieren. Gleichzeitig erhalten die zuständigen Behörden der Länder ein Antragsrecht gegenüber der zuständigen Bundesoberbehörde für die Klärung von Fragen der Auslegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel für neuartige Therapien.

Bei Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen sollen Pharmaunternehmen die Option auf eine Vertraulichkeit des Erstattungsbetrags erhalten, die bis zum Wegfall des Unterlagenschutzes gilt. Dadurch wird der Erstattungsbetrag künftig nicht mehr in den allgemein verwendeten Verzeichnissen öffentlich zugänglich gemacht und somit die externe Referenzierung und die damit verbundenen negativen Effekte verhindert.

BIO Deutschland begrüßt die Bestrebungen des Gesetzgebers, den Gesundheits- und Forschungsstandort Deutschland attraktiver zu machen. Die politischen Versäumnisse der letzten Jahre haben dazu geführt, dass Deutschland im internationalen Vergleich als Studienstandort an Attraktivität verloren hat. Dementsprechend sind die nun getroffenen Maßnahmen zum ganz überwiegenden Teil sehr zu begrüßen. Gleichwohl werden diese nicht dazu führen, dass Deutschland wieder zum europäischen Spitzenreiter bei klinischen Studien wird. Dafür sind u. a. weitergehende Maßnahmen für die Durchführung von dezentralen klinischen Prüfungen notwendig. So müssten beispielsweise das elektronische Datensammeln und Datenmanagement ermöglicht werden und es bräuchte eine Erlaubniserfordernis, die *Source Data Verification* auch digital durchführen zu können. Zudem bleiben datenschutzrechtliche Herausforderungen im Bereich klinischer Prüfungen ungelöst. So sind Studiensponsoren weiterhin damit konfrontiert, den stark variierenden Anforderungen der lokalen Datenschutzbeauftragten der teilnehmenden Studienzentren gerecht zu werden. Neben der Vertraulichkeit der Preise müssen auch die AMNOG-Leitplanken, der Kombinationsrabatt und die *Orphan Drug*-Schwelle auf die politische Agenda. Nur wenn die Grundlagen zur Anerkennung des Werts von Arzneimitteln wieder stimmen, werden auch wieder mehr klinische Studien nach Deutschland kommen.

BIO Deutschland fordert daher:

- Bessere Verzahnung von pharmarechtlichen und gentechnikrechtlichen Anforderungen für ATMP
- Etablierung eines innovationsfreundlichen Umfelds (Überarbeitung AMNOG, GKV-FinStG)

- Europaweite Harmonisierung datenschutzrechtlicher Anforderungen bei klinischen Prüfungen
- Verbindliche Vorgaben für (europäische) Studienzentren, die an europäischen Studien teilnehmen wollen
- Verpflichtende Mustervertragsklauseln zur Durchführung klinischer Prüfungen
- Möglichkeiten der Digitalisierung für dezentrale klinische Studien konsequent zu nutzen
- Ermöglichen von vertraulichen Erstattungsbeträgen auch für Indikationserweiterungen

2. Einleitung

Ein herausragender Gesundheitsstandort ist nicht nur essenziell zur Entwicklung neuer Therapien, sondern auch für die allgemeine Versorgungssituation der Patientinnen und Patienten. Denn Forschung leistet nicht nur einen Beitrag bei der Entwicklung neuer Medikamente und innovativer Behandlungsmethoden, sondern hilft auch dabei, bestehende Therapieansätze zu überprüfen und ggf. in Zukunft wegzulassen, wenn sich zeigt, dass diese den Patientinnen und Patienten nicht helfen oder sie stark belasten. Zudem entscheidet der Stellenwert von klinischen Studien in einem Land darüber, wie viel forschende Pharma-Unternehmen von ihrem internationalen Studienbudget in Deutschland ausgeben.

War Deutschland im Jahr 2016 mit 641 von Unternehmen veranlassten klinischen Studien noch weltweite Nummer 2 nach den USA, steht es fünf Jahre später (2021) mit 589 solchen Studien nur noch auf Platz 6¹. Damit zeigt sich Deutschland zwar weiterhin als Land, das für forschende Biotech- und Pharmaunternehmen einen hohen Stellenwert als Studienstandort hat, jedoch weit hinter dem eigenen Potential zurückbleibt: Trotz flächendeckender Gesundheitsinfrastruktur fanden im Jahr 2021 in Deutschland nur 33 Studien pro 1 Mio. Einwohner statt. Pro 1 Mio. Einwohnern nahmen im Jahr 2021 nur etwa 1.500 Menschen an klinischen Studien teil². Dabei nützen mehr klinische Studien am Standort Deutschland allen: Fachkräften in Kliniken und Arztpraxen können sich durch ihre Mitwirkung schon heute mit der Medizin von morgen vertraut machen. Patientinnen und Patienten erhalten durch sie zusätzliche Chancen auf eine wirksamere Behandlung und beste Betreuung und Unternehmen können neue Behandlungsmöglichkeiten schneller zur Zulassung bringen.

Doch um Deutschland im internationalen Wettbewerb attraktiver zu machen, müssen bürokratische Prozesse für klinische Forschungsvorhaben verschlankt werden. Dies betrifft zunächst formale Prozesse, die durch Behörden auf Bundes- und Landesebene dominiert werden und oft individuellen Auslegungen der Rahmenregulierung folgen. Studiensponsoren sind derzeit gezwungen, sich mit einer Vielzahl unterschiedlicher Bestimmungen zum Datenschutz und zu Vorgaben der Ethik-Kommissionen auseinanderzusetzen. Eine Harmonisierung der Regeln zum Datenschutz und klare Vorgaben bei der Antragstellung und für die Anforderungen an die Bewertung (etwa zur Versicherung klinischer Studien) für die verschiedenen lokalen Ethik-Kommissionen wären an dieser Stelle hilfreich. Denn für junge Unternehmen, die gerade ihr erstes Produkt entwickeln, können Verzögerungen im Studienprogramm existenzgefährdend sein. So ist bei multinationalen klinischen Prüfungen eine Verkürzung der Bearbeitungszeiten erforderlich. Bei der Durchführung von klinischen Studien, die eine strahlenschutzrechtliche Genehmigung bedürfen, ist eine verbindliche Frist zur Genehmigung essentiell um die Durchführung und Fristen der gesamten klinischen Studiendurchführung nicht zu gefährden. Entsprechend gehen die vorgeschlagenen Maßnahmen in die richtige Richtung, gehen aber in einigen Bereichen nicht weit genug.

3. Bewertung des Referentenentwurfs

Neben den Strahlenschutzverfahren sollen auch die sonstigen Genehmigungsverfahren für klinische Prüfungen und des Zulassungsverfahrens von Arzneimitteln und Medizinprodukten vereinfacht werden. Dazu sieht der Entwurf Änderungen im Arzneimittelgesetz (AMG), im Medizinprodukte-Durchführungsgesetz (MPDG), dem Strahlenschutzgesetz (StrlSchG) sowie in der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) vor. Ziel ist dabei eine bessere Verzahnung des strahlenschutzrechtlichen Anzeige- und Genehmigungsverfahrens von Anwendungen radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung am Menschen zum Zweck der medizinischen Forschung mit den medizinprodukterechtlichen Genehmigungs- oder Anzeigeverfahren und den Verfahren zur Genehmigung einer klinischen Prüfung mit Arzneimitteln.

¹ <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/forschungsstandort-deutschland/klinische-studien-deutschland.html>

² <https://www.vfa.de/pharma-innovationsstandort-deutschland.pdf>

Dass die Bundesregierung die Versäumnisse der letzten Jahre nun anpacken und den Forschungsstandort Deutschland wieder attraktiver machen möchte, wird von BIO Deutschland ausdrücklich unterstützt. Die vorgesehenen Maßnahmen wie beispielsweise die Einführung eines Single-Gate-Ansatzes, die stärkere Harmonisierung bei der Auslegung der EU-Grundsätze und Leitlinien Guter Herstellungspraxis sowie die Bereitstellung von Mustervertragsklauseln werden entsprechend positiv bewertet. Leider gehen einige Maßnahmen bei der Vereinfachung von dezentralen Studien nicht weit genug. Auch der Umstand, dass bei Gen- und Zelltherapien neben der arzneimittelrechtlichen Herstellungserlaubnis auch eine gentechnikrechtliche Genehmigung erforderlich ist, für die i. d. R. eine andere Behörde auf Länderebene zuständig ist, wird komplett ausgeklammert. Auch die datenschutzrechtlichen Herausforderungen in Bezug auf klinische Prüfungen werden nicht gelöst. So sehen sich Studiensponsoren weiterhin mit unterschiedlichen Datenschutzerfordernungen bei den lokalen Datenschutzbeauftragten der teilnehmenden Studienzentren konfrontiert. Zudem bleiben die Ausführungen zu den auf bestimmte Indikationen spezialisierte registrierte Kommissionen sehr vage. Kritisch anzumerken ist die geplante Ansiedlung der Bundes-Ethik-Kommission beim BfArM, da dieses gleichzeitig die Genehmigungsstelle für Arzneimittelstudien und auch die Zulassungsstelle für Arzneimittel ist. Hierdurch sehen wir die reale Gefahr einer Beschneidung der Unabhängigkeit der Bundes-Ethik-Kommission.

3.1. Zu Artikel 1 – Änderung des Arzneimittelgesetzes

3.1.1. Zu Nr. 3 – § 14 Abs. 6 u. 7 Entscheidung über die Herstellungserlaubnis

Die beiden neuen Absätze 6 und 7 sehen vor, dass die zuständige Bundesoberbehörde für Arzneimittel für neuartige Therapien Empfehlungen zur Auslegung der Grundsätze und Leitlinien Guter Herstellungspraxis veröffentlichen kann. Zudem muss die zuständige Bundesoberbehörde auf Antrag einer zuständigen Behörde eine Stellungnahme zur Auslegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel für neuartige Therapien vorlegen. Diese ist zu begründen und auf der Internetseite der zuständigen Bundesoberbehörde zu veröffentlichen.

Innovativen Therapien wie Gen- und Zelltherapien stellen den Pharmarechtsrahmen vor ganz neue Herausforderungen. So sind bspw. gentechnikrechtliche Fragestellungen im Rahmen von Herstellung, Zulassung und Anwendung zu beantworten, wofür in der EU ein völlig anderer Rechtsrahmen besteht. Die beiden Rechtsgebiete sind noch nicht miteinander verzahnt, was zu regulatorischen Herausforderungen für die Entwickler führt. Innovative Herstellungsideen, wie bspw. die Herstellung direkt im Krankenhaus (*Point-of-Care*), treffen so auf rechtliche Hürden. Zuständig für die Herstellungserlaubnis sind die zuständigen Fachbehörden in den Bundesländern. Damit diese bei der Bewertung der Herstellungs- und Prüfungsprozesse im Rahmen der Erteilung von Herstellungserlaubnissen sowie deren Überwachung nach dem Stand von Wissenschaft und Technik unterstützt werden können, wird die zuständige Bundesoberbehörde ermächtigt, Empfehlungen zur Auslegung der EU-Grundsätze und Leitlinien Guter Herstellungspraxis zu veröffentlichen. Damit soll eine bundesweite Harmonisierung in den Bereichen der Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln für neuartige Therapien, insbesondere von Gen- und Zelltherapeutika, auf der Grundlage der Fachexpertise der zuständigen Bundesoberbehörde erreicht werden, wobei die Empfehlungen rechtlich nicht bindend sind. Zudem erhalten die zuständigen Behörden der Länder ein Antragsrecht gegenüber der zuständigen Bundesoberbehörde für die Klärung von Fragen der Auslegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel für neuartige Therapien. Dadurch soll eine weitere Harmonisierung der Auslegungspraxis für die Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel für neuartige Therapien in den Bereichen der Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln für neuartige Therapien erreicht werden.

Die vorgesehenen Maßnahmen sind wichtig, um den zuständigen Behörden der Länder bei ihren fachlich anspruchsvollen und komplexen Aufgaben Hilfestellung zu geben. Allerdings ist bei Gen- und Zelltherapien neben der arzneimittelrechtlichen Herstellungserlaubnis auch eine gentechnikrechtliche Genehmigung erforderlich, für die i. d. R. eine andere Behörde auf Länderebene zuständig ist. Sollen zum Beispiel Gentherapien in Krankenhäusern in fünf Bundesländern vor Ort hergestellt werden, sind dafür zehn Genehmigungen notwendig. Aus unserer Sicht ist daher eine bessere Verzahnung von Pharma- und Gentechnikrecht dringend geboten, um nicht denselben Fehler wie bei den strahlenschutzrechtlichen Genehmigungen im Rahmen von klinischen Prüfungen zu machen. Es wird daher angeregt, auch die gentechnikrechtliche Genehmigung (§ 8 GenTG) in die Herstellungsgenehmigung einzubeziehen, wenn es sich um Herstellungsgenehmigungen für ATMP handelt. Damit könnte neben der Verfahrenserleichterung auch eine Harmonisierung erreicht werden, wenn durch den Neuregelungsvorschlag in Artikel 1 Nummer 3 MFG die Bundesoberbehörden bei Auslegungsfragen eingebunden werden würden.

3.1.2. Zu Nr. 5b – § 40 Abs. 4 Verfahren zur Genehmigung einer klinischen Prüfung

Bei klinischen Prüfungen, an denen kein weiterer Mitgliedstaat beteiligt ist, soll das Bewertungsverfahren nur die Phase der Erstbewertung durch den berichterstattenden Mitgliedstaat innerhalb von 26 Tagen ab dem Tag der Validierung nach Verordnung (EU) Nr. 536/2014 umfassen.

Die EU-Gesetzgebung sieht vor, dass das Bewertungsverfahren für klinische Prüfungen, an denen mehr als ein Mitgliedstaat beteiligt ist, drei Phasen umfasst: die Phase der Erstbewertung durch den koordinierenden Mitgliedstaat (26 Tage), die Phase der koordinierten Überprüfung mit allen betroffenen Mitgliedstaaten (Koordinierungsphase, 12 Tage) und die Phase der Konsolidierung durch den berichterstattenden Mitgliedstaat (Konsolidierungsphase, 7 Tage). Bei klinischen Prüfungen, an denen kein weiterer Mitgliedstaat beteiligt ist (sogenannte mononationale klinische Prüfungen), erstellt der Mitgliedstaat allein den Bewertungsbericht und muss diesen nicht mit anderen Mitgliedstaaten koordinieren und konsolidieren. Durch die neue Regelung werden Genehmigungen mononationaler klinischer Prüfungen um bis zu 19 Tage beschleunigt. Dies ist selbstverständlich sinnvoll und wird vollends unterstützt.

3.1.3. Zu Nr. 9 – § 41c Bundes-Ethik-Kommission

Zur Vereinfachung und Beschleunigung klinischer Prüfungen von Arzneimitteln soll eine Bundes-Ethik-Kommission eingerichtet werden. Dabei soll die Geschäftsstelle organisatorisch und inhaltlich unabhängig von der für die Genehmigung der klinischen Prüfung zuständigen Stelle beim BfArM angesiedelt werden. Das Bundesgesundheitsministerium beruft die Mitglieder und stellvertretenden Mitglieder der Bundes-Ethik-Kommission. Diese soll ab dem 1. Januar 2025 die Zuständigkeit für die folgenden Verfahren zur Bewertung eines Antrags auf Genehmigung einer klinischen Prüfung nach der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 übernehmen:

1. klinische Prüfungen, die in der Notfall-Einsatzgruppe der Europäischen Arzneimittel-Agentur gemäß Artikel 15 Absatz 2 der Verordnung (EU) Nr. 2022/123 behandelt werden,
2. klinische Prüfungen, die einem übergreifenden Masterprotokoll folgen, das mehrere Teilstudien mit einem oder mehreren Arzneimitteln und mit Patienten mit gleichen oder unterschiedlichen Erkrankungen umfasst,
3. klinische Prüfungen, bei denen neue Arzneimittel erstmalig am Menschen geprüft werden,
4. klinische Prüfungen von Arzneimitteln für neuartige Therapien.

Zu den neuen Zuständigkeiten der Bundes-Ethik-Kommission zählen klinischen Prüfungen, die einem übergreifenden Masterprotokoll folgen, das mehrere Teilstudien mit einem oder mehreren Arzneimitteln und mit Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmern mit gleichen oder unterschiedlichen Erkrankungen umfasst, insbesondere sogenannte Basket-Studien zur Prüfung eines Arzneimittels bei Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmern mit unterschiedlichen Erkrankungen, sogenannte *Umbrella*-Studien zur Prüfung mehrerer Arzneimittel bei Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmern mit der gleichen Erkrankung sowie sogenannte Plattform-Studien oder adaptive Studien zur kontinuierlichen Prüfung mehrerer Arzneimittel bei Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmern mit einer oder mehreren Erkrankungen, bei denen zu verschiedenen Zeitpunkten nach vorab festgelegten Kriterien Veränderungen der Prüfpräparate, der Dosierungen oder anderer Bestandteile der klinischen Prüfung vorgenommen werden können. Das für solch komplexe und umfangreiche klinische Prüfungen nun eine einzelne Anlaufstelle vorgesehen ist, ist ein wichtiger Schritt in die richtige Richtung, um Deutschland als Studienstandort wieder attraktiver zu machen und wird von der Industrie seit vielen Jahren gefordert. Kritisch sieht BIO Deutschland allerdings die Ansiedlung der Geschäftsstelle der Bundes-Ethik-Kommission beim BfArM, da dieses gleichzeitig die Genehmigungsstelle für Arzneimittelstudien und auch die Zulassungsstelle für Arzneimittel ist. Die Unabhängigkeit der (Bundes-)Ethik-Kommission(en) ist ein hohes Gut und sollte entsprechend gewahrt werden. Zudem geben wir zu bedenken, dass die Etablierung einer Bundes-Ethik-Kommission an sich nicht zwingend zur Vereinfachung und Beschleunigung klinischer Prüfungen von Arzneimitteln führt. Vereinfachung und Beschleunigung sollten insbesondere durch die eingeführte Richtlinienbefugnis (§ 41d i. V. m. § 41a Abs. 5) des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland e. V. (AKEK) umgesetzt werden können ohne eine zentrale Struktur in Form einer Bundes-Ethik-Kommission realisiert werden.

3.1.4. Zu Nr. 10 – § 41d Richtlinien zur Bewertung klinischer Prüfungen durch Ethik-Kommissionen

Für den Zuständigkeitsbereich der Ethik-Kommissionen erlässt der AKEK im Benehmen mit dem BfArM und dem PEI Richtlinien zur Anwendung und Auslegung der Vorgaben der Verordnung (EU) Nr. 536/2014. Der AKEK legt das Verfahren für die Erarbeitung und die Beschlussfassung der Richtlinien fest und veröffentlicht dieses auf seiner Internetseite.

Studiensponsoren sind derzeit gezwungen, sich mit einer Vielzahl unterschiedlicher Bestimmungen und Vorgaben der Ethik-Kommissionen auseinanderzusetzen. Eine Harmonisierung der Regeln und klare Vorgaben bei der Antragstellung und für die Anforderungen an die Bewertung sind daher vonnöten, um den Prozess allgemein zu vereinfachen und zu beschleunigen. Dass der AKEK nun Richtlinienbefugnis erhält, um auf eine fortschreitende Harmonisierung der Anforderungen hinzuwirken, ist ein wichtiger Schritt in die richtige Richtung, um die Harmonisierung voranzutreiben. Entscheidend dabei ist der Zusatz in § 41a Abs. 5, wonach nunmehr die Einhaltung der Richtlinien Voraussetzung für die Registrierung der Ethik-Kommissionen ist und diese dadurch ein hohes Maß an Verbindlichkeit bekommen. Dies beschneidet zwar ein Stückweit die Unabhängigkeit der Ethik-Kommissionen, ist aber unumgänglich, um auf eine stärkere Harmonisierung hinzuwirken. Um den Prozess zu vereinfachen und zu vereinheitlichen, sollten den regionalen Ethik-Kommissionen fertige Formvorlagen z. B. für Studien an bewusstlosen Patient:innen, Studien in Notfallsituationen, Studien in Normalsituationen zur Verfügung gestellt werden.

3.1.5. Zu Nr. 11 – § 42d Standardvertragsklauseln für die Durchführung klinischer Prüfungen

Das Bundesministerium soll nach vorangegangener Anhörung von Sachverständigen Standardvertragsklauseln für die Durchführung klinischer Prüfungen im Bundesanzeiger veröffentlichen und diese bei Bedarf aktualisieren. Diese Standardvertragsklauseln sollen der Öffentlichkeit über die zuständigen Bundesoberbehörden zugänglich gemacht werden. Dabei ist auch eine Fassung in englischer Sprache zur Verfügung zu stellen.

Für die Durchführung klinischer Prüfungen sind eine Reihe vertraglicher und sonstiger juristisch relevanter Dokumente erforderlich, die aufgrund der möglichen Haftungsrelevanz entsprechend sorgfältig erarbeitet werden müssen. Immer wieder kommt es hier zu recht umfangreichen und daher zeitintensiven Diskussionen zwischen Sponsoren und potenziellen Prüfzentren, insbesondere mit Universitätskliniken. Standardvertragsklauseln bieten hier eine gute Möglichkeit, den Prozess allgemein zu beschleunigen und sind entsprechend schon des Längeren in der Diskussion bzw. werden sogar vereinzelt in Deutschland genutzt. Voraussetzung ist allerdings, dass diese Standardvertragsklauseln eine breite Akzeptanz finden und von allen Beteiligten auch genutzt werden. Die Bereitstellung von Standardvertragsklauseln durch das Bundesministerium ist hier sicherlich ein erster wichtiger Schritt. Erstrebenswert wäre aber eine verbindliche (europaweite) Nutzung. So gibt es in Spanien bereits entsprechende regional verbindliche Vertragsbestandteile, welche durch die Arzneimittelbehörden vorgegeben sind und dem Standort einen enormen (zeitlichen) Vorteil bei der Planung und Durchführung klinischer Prüfungen verschaffen und erhebliche personelle Ressourcen auf beiden Seiten der Vertragspartner freisetzen. Denn vor allem bei Vertragsdetails bezüglich Rechte des Geistigen Eigentums (IP) kommt es immer wieder zu langen Diskussionen. Es muss klar sein, welche Rechte immer beim Sponsor bleiben und unter welcher Situation ein einzelnes Studienzentrum IP-Rechte generieren kann. Bei verblindeten multizentrischen Studien sollte dies ausgeschlossen sein. Bei offenen Studien muss klar sein, dass Studienzentren keine Rechte – auch nicht medizinische Nutzungsrechte – an neuen Substanzen bekommen können. Auch dann nicht, wenn sie eine *Investigator Initiated Trial* durchführen wollen, es sei denn, der Hersteller bzw. das entwickelnde Unternehmen stimmt dem ausdrücklich zu, wozu es aber nicht verpflichtet sein sollte. Generelles Ziel sollte sein, ganze Standardverträge zu etablieren und nicht nur einzelne Klauseln. Als Übergangslösung und um ein hohes Maß an Verbindlichkeit der bereitgestellten Standardvertragsklauseln zu gewährleisten, könnten Prüfstellen dazu verpflichtet werden, bei Nichtverwendung dieser Standardvertragsklauseln eine Meldung bei der Bundesoberbehörde vorzunehmen, die eine sachliche Begründung für die Nichtverwendung aufweist.

3.1.6. Zu Nr. 12 – § 47 Abs. 1 Nr. 2 Buchstabe g Vertriebsweg

Der vorliegende Entwurf sieht vor, dass § 47 Abs. 1 Nr. 2 Buchstabe g dahingegen ergänzt wird, dass Arzneimittel, die mit dem Hinweis "zur klinischen Prüfung bestimmt" versehen sind, von pharmazeutischen Unternehmen, Großhändlern und Ärzten auch an die Personen abgegeben werden dürfen, bei denen die klinische Prüfung durchgeführt werden soll. Voraussetzung dafür ist, dass vom Sponsor die Sicherheit der an

der klinischen Prüfung teilnehmenden Personen und die Validität der in der klinischen Prüfung erhobenen Daten gewährleistet sind und durch geeignete und angemessene Maßnahmen sichergestellt ist, dass der Sponsor keine Möglichkeit hat, die Prüfungsteilnehmerinnen oder -teilnehmer zu identifizieren. Zudem bedarf es eine Erlaubnis der nach § 77 zuständigen Bundesoberbehörde.

Der größte Anteil der in Deutschland durchgeführten Studien konzentriert sich auf die Erprobung neuer Therapien gegen verschiedene Krebserkrankungen. Mit weitem Abstand folgt das Therapiegebiet der immunologischen Krankheiten, zu dem sowohl allergische Erkrankungen wie auch Autoimmunkrankheiten gehören. Diese Gruppe der Arzneimittel, häufig von KMU entwickelt, ist es immanent, dass sie aufgrund des geringen (seltenen) Auftretens der Krankheit im Bevölkerungsschnitt nur wenigen Patientinnen und Patienten zugutekommen, die in der Regel weit über die einzelnen Mitgliedstaaten verstreut sind. Für klinische Prüfungen von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen kommt es daher entscheidend darauf an, dass die zur Verfügung stehenden Probanden einfach in die jeweilige Prüfung eingebunden werden können.

Mit der Änderung wird die direkte Arzneimittelabgabe an die Teilnehmerinnen und Teilnehmer an klinischen Prüfungen ermöglicht. Zusammen mit der neu eingeführten Möglichkeit zur elektronischen Einwilligung in § 40b, ebnet der Gesetzgeber den regulatorischen Weg zur Durchführung dezentraler klinischer Prüfungen. Aus Sicht von BIO Deutschland greifen diese Maßnahmen jedoch zu kurz. So sollte das Potenzial der Digitalisierung noch stärker genutzt und elektronische Datensammlung und Datenmanagement ermöglicht werden. Die Quelldatenverifizierung (*Source Data Verification*) muss aktuell noch analog im Prüfzentrum erfolgen. Hier braucht es eine Erlaubniserfordernis, die *Source Data Verification* auch digital durchführen zu können. Alternativ kann der Aufwand für das Aufsuchen der Prüfstelle auch durch ambulante Studienvisiten von qualifiziertem Studienpersonal vor Ort reduziert werden. Zudem wäre eine explizite Förderung der Zusammenarbeit spezialisierter Studienzentren mit Hausarztpraxen wünschenswert. So könnten z. B. Blutabnahmen über ortsnahe Hausarztpraxen realisiert werden und den Studienteilnehmer:innen umfangreiche Anfahrtswege erspart werden. Dies birgt das Potenzial, die Durchführung von klinischen Prüfungen für Patientinnen und Patienten auch in Studienzentren ländlicher Regionen zu erleichtern und unterrepräsentierte Patientengruppen in klinische Studien einzuschließen. Derzeit können dezentrale klinische Prüfungen in der Praxis nicht durchgeführt werden, da rechtlich nicht geklärt ist, welches Zentrum letztlich die Verantwortung über die Durchführung der klinischen Prüfung trägt.

3.2. Zu Artikel 2 – Änderung des Medizinprodukte-Durchführungsgesetzes

3.2.1. Zu Nr. 3 – § 33 Abs. 1 Antrag bei der Ethik-Kommission

Die neuen Nummern 4 u. 5 in § 33 Abs. 1 MPDG bestimmen die Zuständigkeit für therapiebegleitende Diagnostika (sogenannte „Companion Diagnostics“ oder „CDx“). Demnach ist es dem Sponsor nun auch möglich, die erforderliche Stellungnahme einer Ethik-Kommission über das Deutsche Medizinprodukteinformations- und Datenbanksystem entweder bei der Bundes-Ethik-Kommission oder der zuständigen nach der Klinische Prüfung-Bewertungsverfahren-Verordnung registrierten Ethik-Kommission zu beantragen.

Neue innovative Arzneimittel – insbesondere Biopharmazeutika – sind vielfach individualisierte Therapien. Das zeigt sich am deutlichsten bei den Gen- und Zelltherapien, bei denen aus patienteneigenen Zellen die passenden Therapien für die Patient:innen hergestellt werden. Im Rahmen von klinischen Prüfungen bei innovativen Arzneimitteln stellen sich zunehmend Fragen, die aufgrund der Personalisierung moderner Therapien zwei rechtlich separate Rechtsgebiete verbinden. Therapieentscheidende bzw. therapiebegleitende Diagnostik muss im Rahmen von klinischen Prüfungen von Arzneimitteln mitgedacht werden. Die stratifizierende Diagnostik im Rahmen der *Companion Diagnostic* ermöglicht gar erst die Auswahl der geeigneten Patient:innen für die zu prüfende Therapie. Eine begleitende Diagnostik im Rahmen der *Companion Diagnostic* stellt ein Therapiemonitoring für Prüfungen von neuen Therapieansätzen sicher, bspw. wenn die Therapie besonders intensiv ist und bestimmte Parameter im Therapieverlauf festgelegte Werte nicht unter- oder überschreiten dürfen.

Um CDx im Rahmen von klinischen Prüfungen einsetzen zu können, müssen diese zuvor zugelassen sein oder mindestens selbst im Rahmen der klinischen Prüfung einsetzbar sein (sich also selbst in einer genehmigten Leistungsstudie befinden). In der EU-In-vitro-Diagnostik-Verordnung ist (nur) eine Interoperabilität in Art. 62 Abs. 2 vorgesehen. Das erfasst aber lediglich die Fälle, in denen ein zugelassenes CDx eingesetzt wird. Soll nun ein CDx zusammen mit der Therapie auf den Weg gebracht werden, ist ein Gleichlauf bei der Prüfung und ethischen Bewertung sicherzustellen, damit nicht der eine Prozess den anderen Prozess aus-

bremst. Daher ist es wichtig für diejenigen Verfahren, die zukünftig einer (Bundes-)Ethik-Kommission zugewiesen werden sollen, auch die Bewertung der CDx durch diese Kommission erfolgen zu lassen. Das hat den zusätzlichen Vorteil, dass die bewertende Kommission das volle Bild für die geplante klinische Prüfung sieht und alle Aspekte für ihre Bewertung berücksichtigen kann.

3.3. Zu Artikel 3 – Änderung des Strahlenschutzgesetzes

3.3.1. Zu Nr. 4 – §§ 31a bis 31c Medizinische Forschung

Der neu eingefügte § 31a regelt die Anforderungen an den Antrag auf Genehmigung einer Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung am Menschen zum Zweck der medizinischen Forschung. So sind arzneimittelrechtlich genehmigungspflichtige Forschungsvorhaben über das europäische Informationssystem für klinische Prüfungen (*Clinical Trials Information System – CTIS*) zu beantragen. Für Anträge und Anzeigen von Forschungsvorhaben mit Medizinprodukten ist das Deutsche Medizinprodukte-Informationssystem und Datenbanksystem (DMIDS) zu verwenden. Der Antrag auf strahlenschutzrechtliche Genehmigung beim Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) ist nun über CTIS, wenn es sich um eine Anwendung im Rahmen einer klinischen Prüfung im Sinne des § 4 Absatz 23 AMG handelt, oder über das DMIDS, wenn es sich um ein Medizinprodukteforschungsvorhaben handelt, einzureichen. Der Antragsteller kann über CTIS und DMIDS alle mit dem Forschungsvorhaben befassten Behörden gleichsam über ein Portal erreichen (*Single-Gate-Ansatz*). Genehmigungsanträge, die Anwendungen radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung betreffen, die nicht im Rahmen von klinischen Prüfungen nach § 4 Absatz 23 AMG oder Forschungsvorhaben oder Medizinprodukten stattfinden, werden weiterhin unmittelbar beim BfS gestellt. Der Antrag kann nun auch in englischer Sprache eingereicht werden. Lediglich die Unterlagen für die Studienteilnehmer und deren gesetzliche Vertreter müssen weiterhin in deutscher Sprache eingereicht werden.

Der neu eingefügte § 31b regelt die Genehmigungsverfahren bei der zuständigen Behörde. Demnach ist vorgesehen, dass die zuständige Behörde die Vollständigkeit der erforderlichen Unterlagen innerhalb von 10 Kalendertagen nach Eingang des Genehmigungsantrages prüft. Sind die Unterlagen unvollständig, hat der Antragsteller einmalig bis zu 10 Kalendertage Zeit, die benannten Mängel zu beheben. Nach Abschluss der Vollständigkeitsprüfung muss die zuständige Behörde innerhalb von 50 Kalendertagen über den Antrag entscheiden. Bei klinischen Prüfungen nach § 40 Absatz 4 Satz 2 des AMG beträgt die Frist 31 Kalendertage. Die zuständige Behörde kann den Antragsteller auffordern, innerhalb einer Frist von höchstens 12 Kalendertagen Rückfragen zu beantworten oder Einwände auszuräumen. Im Fall einer Rückfrage oder eines Einwands kann die zuständige Behörde die Frist zur Entscheidung über den Antrag auf Erteilung der Genehmigung einmalig um bis zu 31 Kalendertage verlängern. Im Fall einer besonderen Schwierigkeit der strahlenschutzrechtlichen Prüfung kann die Frist zur Entscheidung einmalig um bis zu 50 weitere Kalendertage verlängert werden. Dies ist zu begründen und dem Antragsteller rechtzeitig mitzuteilen. Die Genehmigung gilt dabei automatisch als erteilt, wenn die zuständige Behörde nicht innerhalb der genannten Frist oder der genannten verlängerten Frist über den Genehmigungsantrag entschieden hat. Allerdings darf mit der Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung am Menschen zum Zweck der medizinischen Forschung erst begonnen werden, wenn die zuständige Behörde dem Antragsteller den Eingang einer zustimmenden Stellungnahme einer Ethik-Kommission zu dem Forschungsvorhaben bestätigt hat. Legt der Antragsteller innerhalb der gesetzten Frist keine ergänzenden Angaben oder Unterlagen vor oder beantwortet er die Rückfragen oder die Aufforderung, Einwände auszuräumen, nicht, gilt der Antrag als zurückgenommen.

Der neu eingefügte § 31c regelt die Voraussetzungen für die Erteilung der Genehmigung und gibt Aufschluss über zu erfüllende Schadensersatzverpflichtungen. Außerdem räumt er die Möglichkeit für umfassende Genehmigungen für die Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung in mehreren Einrichtungen (Multi-Center-Studie) ein.

Der *Single-Gate-Ansatz* wird seit vielen Jahren von der Industrie gefordert und wird die Verfahren deutlich vereinfachen. Für junge Unternehmen, die gerade ihr erstes Produkt entwickeln, können Verzögerungen im Studienprogramm existenzgefährdend sein. Bei der Durchführung von klinischen Studien, die eine strahlenschutzrechtliche Genehmigung bedürfen, ist eine verbindliche Frist zur Genehmigung essentiell, um die Durchführung und Fristen der gesamten klinischen Studie nicht zu gefährden. Entsprechend positiv bewertet BIO Deutschland die nun vorgesehene deutliche Verkürzung der Prüffristen und deren Angleichung an die Fristen der Genehmigung einer klinischen Prüfung im Sinne des § 4 Absatz 23 AMG für das strahlenschutzrechtliche Genehmigungsverfahren, für das das BfS zuständig bleibt. Auch die Möglichkeit, den Antrag in englischer Sprache einreichen zu können, schafft eine Erleichterung für multinationale Studien. Um jedoch international kompetitiv zu sein, sollte es einen verbindlichen Zeitrahmen zum Start einer zur Genehmigung

eingereichten Studie über CTIS geben. Unabhängig davon, ob bei der Studie ein oder mehrere Mitgliedstaaten betroffen sind. Um Sicherheitsbedenken oder schwerwiegende Mängel auszuschließen, die die Sicherheit für die Patient:innen gefährden könnten, sollte erst die Sicherheitsprüfung erfolgt sein bevor eine entsprechende Frist von 30 Tagen greift. Nach 60 Tagen sollte es eine Stellungnahme mit begründeten Verbesserungs- oder Änderungswünschen geben. Diese Stellungnahme darf jedoch keine Studienversagensgründe enthalten, die Vorschläge müssen also in der laufenden Studie umsetzbar sein. Nur so kann eine verlässliche Studienplanung und -durchführung gewährleistet werden.

3.3.2. Zu Nr. 18 – § 190a Zuständigkeit des BfArM und des PEI

Der neu eingefügte § 190a besagt, dass das BfArM zuständig für die Prüfung der Anzeige der Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung am Menschen zum Zweck der medizinischen Forschung sowie für die Untersagung oder eingeschränkte Zulassung der Anwendung ist. Das PEI ist für die genannten Aufgaben zuständig, wenn es im Rahmen einer klinischen Prüfung um Sera, Impfstoffe, Blutzubereitungen, Gewebezubereitungen, Gewebe, Allergene, Arzneimittel für neuartige Therapien, xenogene Arzneimittel und gentechnisch hergestellte Blutbestandteile geht. Sofern dies nicht durch Rechtsverordnung durch das Bundesministerium für Gesundheit anders geregelt wurde.

Die Rechts- und Fachaufsicht über das BfArM und PEI für die Aufgabe nach dem Medizinforschungsgesetz obliegt dem Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz. Sind wissenschaftliche Belange dieser Behörden, ihre strategische Ausrichtung oder sonstige Rahmenbedingungen berührt, ist ein Einvernehmen mit dem Bundesministerium für Gesundheit herzustellen.

Ein zentraler Ansprechpartner für übergeordnete Fragestellungen ist sicherlich ein wichtiger Schritt in die richtige Richtung. Es muss allerdings unbedingt sichergestellt werden, dass die herausragende Expertise des PEI ohne Zusatzaufwand erhalten und zugänglich bleibt. Zudem ist es unabdingbar, dass PEI und BfArM über die entsprechenden personellen Kapazitäten verfügen.

3.4. Zu Artikel 5 – Änderung des Fünften Buches Sozialgesetzbuch

3.4.1. Zu Nr. 3c – § 130b Vereinbarungen zwischen dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen über Erstattungsbeträge für Arzneimittel, Verordnungsermächtigung

Der neue Absatz 1c sieht vor, dass der Erstattungsbetrag bis zum Wegfall des Unterlagenschutzes nicht mehr an den GKV-SV, die für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildete Spitzenorganisation der Apotheker, die Kassenärztliche Bundesvereinigung und den Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelt wird, sofern dies beim erstmaligen Inverkehrbringen eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff auf Verlangen des pharmazeutischen Unternehmers vereinbart wurde.

Der Erstattungsbetrag hat beträchtliche Auswirkungen auf die Höhe der Preise in anderen Ländern, da viele Länder bei ihrer Preisbildung auf den deutschen Preis Bezug nehmen (Referenzpreis). In der Folge hat der in Deutschland vereinbarte Preis für die Unternehmen deutlich über den deutschen Markt hinausgehende wirtschaftliche Auswirkungen. Daher kann der pharmazeutische Unternehmer nun verlangen, dass der Erstattungsbetrag nicht an den GKV-SV, die für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildete Spitzenorganisation der Apotheker, die Kassenärztliche Bundesvereinigung und den Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelt wird. Dadurch wird der Erstattungsbetrag künftig nicht mehr in den allgemein verwendeten Verzeichnissen öffentlich zugänglich sein. Damit werden die externe Referenzierung und die damit verbundenen Effekte verhindert. Für die Versorgung in Deutschland führt dies dazu, dass die Differenz zwischen dem öffentlich bekannten Abgabepreis und dem geltenden, nicht öffentlich bekannten Erstattungsbetrag den vertraulichen Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers auf den Abgabepreis darstellt.

Allerdings stellt der neue § 140b Abs. 4a klar, dass die Differenz zwischen dem tatsächlich gezahlten Abgabepreis und dem Erstattungsbetrag einschließlich der zu viel entrichteten Zuschläge nach der Arzneimittelpreisverordnung und der zu viel entrichteten Umsatzsteuer ab dem Zeitpunkt der Geltung des Erstattungsbetrags vom pharmazeutischen Unternehmer auszugleichen ist, sofern der Erstattungsbetrag unter Verzicht auf die Übermittlung an die Anspruchsberechtigten vereinbart wurde.

Die vorgesehene Regelung greift allerdings zu kurz und sollte an einigen Stellen noch präzisiert werden. So ist die Einschränkung des Anwendungsbereichs auf das „erstmaliges Inverkehrbringen“ nicht zielführend.

Das würde die Option etwa für Indikationserweiterungen grundsätzlich verschließen. Es sollte zudem klar gestellt werden, dass ein vertraulicher Erstattungsbetrag auch für importierte Arzneimittel gilt. Arzneimittelimporteure sollten demzufolge auch ein Auskunftsrecht bezüglich der vertraulichen Erstattungsbetrages erhalten.

Der BIO Deutschland e. V. ist der Branchenverband der deutschen Biotechnologie-Unternehmerinnen und Unternehmer mit ihren Geschäftspartnern. Er hat sich mit seinen rund 380 Mitgliedsfirmen zum Ziel gesetzt, in Deutschland die Entwicklung eines innovativen Wirtschaftszweiges auf Basis der modernen Biowissenschaften zu unterstützen und zu fördern. Oliver Schacht, PhD, ist Vorstandsvorsitzender der BIO Deutschland.

Fördermitglieder der BIO Deutschland und Branchenpartner sind:

AGC Biologics, Avia, Baker Tilly, Bayer, BioSpring, Boehringer Ingelheim, BüchnerBarella, Centogene, Cyteline, CMS Hasche Sigle, Deutsche Bank, Ernst & Young, Evotec, KPMG, Lonza, Miltenyi Biotec, MorphoSys, Novartis, Pfizer, PricewaterhouseCoopers, QIAGEN, Rentschler Biopharma, Roche Diagnostics, Sanofi Aventis Deutschland, SAP, Simmons & Simmons, Springer Nature, Thermo Fisher Scientific, Vertex Pharmaceuticals, Vibalogics, ZETA.



Kontakt

Weitere Informationen zur Tätigkeit der BIO Deutschland erhalten Sie gerne auf Anfrage bei der Geschäftsstelle des Verbandes oder unter www.biodeutschland.org.

BIO Deutschland e. V.

Schützenstr. 6a

10117 Berlin

Tel.: 030-2332 164 0

Fax: 030-2332 164 38

E-Mail: info@biodeutschland.org

Web: www.biodeutschland.org