

Gemeinsame Stellungnahme von

Netzwerk der Koordinierungszentren für Klinische Studien

MFT Medizinischer Fakultätentag

Verband der Universitätsklinika Deutschlands

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin

Deutsche Gesellschaft für Radiologie

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Verband Forschender Arzneimittelhersteller

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie

zu den am 13.04.2016 durch das Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit (BMUB) vorgestellten Regelungsansätzen zur medizinische Forschung im künftigen Strahlenschutzrecht

Am 13.04.2016 fand in Oberschleißheim im Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) das „9. Konsultationstreffen zum Genehmigungsverfahren ‚Medizinische Forschung‘ gemäß § 23 StrlSchV und § 28a RöV“ statt. Während des Treffens haben Vertreter des BMUB den aktuellen Bearbeitungsstand der nationalen Umsetzung der Richtlinie 2013/59/Euratom im Hinblick auf die Regelungen zur medizinischen Forschung im künftigen Strahlenschutzrecht mit Status vom 11. April 2016 vorgestellt. Auch wenn der Entwurf nach Aussage des BMUB derzeit abgestimmt und fortentwickelt wird, so möchten wir aus Sicht betroffener Antragsteller bereits zum jetzigen Zeitpunkt einige Anmerkungen zu den bisherigen Vorstellungen machen.

Die am 13.04.2016 vorgestellten, grundlegenden Regelungsansätze für das zukünftige Strahlenschutzgesetz erachten wir in vielen Aspekten noch wenig geeignet, die bestehenden Probleme des Studienstandortes Deutschland bei der Genehmigung klinischer Studien mit ionisierender Strahlung nachhaltig zu lösen. Dies möchten wir anhand einiger Aspekte der vorgestellten Regelungsansätze erläutern:

Begleitdiagnostik:

- Der Grundansatz, für Begleitdiagnostik ein mit Fristen versehenes Anzeigeverfahren vorzusehen, ist ausdrücklich zu begrüßen. Allerdings gehen die im Rahmen der Sitzung vorgeschlagenen Abläufe an einer rechtssicheren Ausgestaltung vorbei und laufen auch den geplanten Regelungen im nationalen Durchführungsgesetz zur Verordnung (EU) 536/2014 zur Genehmigung klinischer Prüfungen mit Arzneimitteln zuwider.

Der durch das BMUB vorgeschlagene Ablauf ist wie folgt:

1. Antragstellung
2. 15 Kalendertage zur Prüfung auf formale Vollständigkeit durch das BfS
3. 15 Kalendertage für den Antragsteller, fehlende Unterlagen beizubringen bzw. Informationen zu ergänzen
4. Weitere 15 Kalendertage für die erneute Prüfung auf formale Vollständigkeit durch das BfS
5. Sofern der Antrag vollständig ist: inhaltliche Prüfung des Antrags innerhalb einer Frist von 30 Kalendertagen

Nach Aussage des BMUB soll es möglich sein, dass die Schritte 2-4 ggf. mehrfach durchlaufen werden können/müssen.

Wir erachten dies als einen Konstruktionsfehler im Hinblick auf die Gestaltung eines rechtssicheren Anzeige-/Genehmigungsverfahrens. So ist es beispielsweise gemäß der Verordnung (EU) 536/2014 vorgesehen, dass die Behörde den Antragsteller **einmal** auffordern kann, formal im Antrag fehlende Unterlagen zu ergänzen. Der Antragsteller hat **einmal** die Chance/Pflicht, die von der Behörde angeforderten Unterlagen nachzuliefern. Kann der Antragsteller in der genannten Frist die fehlenden Unterlagen nicht nachliefern, gilt der Antrag als zurückgenommen und muss erneut eingereicht werden.

Unsere Sorge im Hinblick auf die vorgeschlagenen Regelungen ist, dass das BfS wiederholt bereits im Rahmen der formalen Prüfung Dokumente anfordern könnte (wie in der Vergangenheit durchaus vorgekommen) und das geplante Vorgehen der formalen Prüfung in einer Art „Endlosschleife“ münden könnte, bevor überhaupt eine inhaltliche Prüfung beginnen kann. Ähnliches gilt möglicherweise für die inhaltliche Prüfung. Darüber hinaus entsprechen die geplanten Fristen nicht denen der Verordnung (EU) 536/2014. Es ist nicht nachvollziehbar, warum beispielsweise die **formale** Prüfung eines Antrags durch das BfS 15 Tage dauern muss, wenn Ethik-Kommission und BfArM/PEI hierzu 10 Tage zur Verfügung haben. Dass die – formale – Nachprüfung der auf der Basis der Nachforderung des BfS zusätzlich eingereichten Informationen nochmals 15 Tage dauern soll, ist ebenfalls nicht verständlich.

Nach Ablauf der geplanten Frist von 30 Tagen soll der Antragsteller seine klinische Prüfung mit studienbedingt als Begleitdiagnostik eingesetzter ionisierender Strahlung beginnen können, sofern das BfS keine Einwände im Rahmen der inhaltlichen Prüfung geäußert hat. Damit der Antragsteller den Ablauf der Frist zweifelsfrei feststellen kann, ist wichtig zu regeln, dass der Antragsteller Kenntnis davon erhält, wann die inhaltliche Prüfung begonnen hat.

Wir bitten die Bundesregierung, den durch das BMUB vorgesehenen Ansatz nochmals dahingehend zu prüfen, dass ein rechtssicheres Verfahren mit klarem Ablauf installiert wird, das den Regelungen der Verordnung (EU) 536/2014 nicht zuwider läuft. Die Bundesregierung hatte dies ja ausdrücklich auch als Ziel in dem Bericht über die Ergebnisse des Pharmadialogs beschrieben und formuliert: *„Für diagnostische Begleitverfahren mit radioaktiven Substanzen oder ionisierender Strahlung soll ein Anzeigeverfahren mit Fristen eingeführt werden. Diese sollen den europäischen Fristen für eine Genehmigung von klinischen Prüfungen nicht zuwiderlaufen.“*

Zeitlich sollte sich das Anzeigeverfahren beim BfS an den Regelungen der Verordnung (EU) 536/2014 orientieren, um ein solches Zuwiderlaufen zu verhindern. Daher sollte für das Anzeigeverfahren folgender Ablauf vorgesehen werden: 10 Kalendertage für die Prüfung auf formale Vollständigkeit durch das BfS; 10 Kalendertage für den Antragsteller, fehlende Unterlagen beizubringen bzw. Informationen zu ergänzen; 5 Kalendertage für die finale Prüfung auf formale Vollständigkeit durch das BfS, sofern eine Nachforderung erfolgt ist; 21 Kalendertage für die inhaltliche Prüfung des Antrags durch das BfS, damit die strahlenschutzrechtliche Genehmigung des BfS bei der nationalen Entscheidung im EU-Verfahren Eingang finden kann. Wichtig ist dabei auch, dass die zustimmende Stellungnahme der Ethik-Kommission keine Voraussetzung für die strahlenschutzrechtliche Genehmigung darstellen sollte, da die zustimmende Stellungnahme der Ethik-Kommission ohnehin eine grundlegende Voraussetzung für die Durchführung der klinischen Prüfung darstellt. So wäre auch sichergestellt, dass die Verfahren parallel ablaufen.

Sollte – im Gegensatz zu unserem Verständnis zu dem in der Sitzung vom 13.04.2016 vom BMUB vorgetragenen Vorgehen – die zustimmende Stellungnahme einer Ethik-Kommission auch in Zukunft Voraussetzung für die Genehmigung durch das BfS bleiben, dann muss die Genehmigung des BfS innerhalb von 14 Tagen nach Vorliegen des Berichtsentwurfs für die klinische Prüfung (26 Tage nach Vollständigkeit des Antrags) erfolgen, damit der Antragsteller zeitgleich mit der nationalen Entscheidung für die Durchführung der klinischen Prüfung auch die Genehmigung des BfS für die Anwendung ionisierender Strahlung im Rahmen der klinischen Prüfung erhält.

Der erste Ansatz ist allerdings eindeutig zu bevorzugen, da dem europäischen Bewertungsverfahren nachgelagerte nationale Änderungen vermutlich zu einem Ausschluss des Standorts von der klinischen Prüfung führen würden.

- Der Entwurf sieht in seiner derzeitigen Fassung nach Aussage des BMUB vor, dass die (zustimmende) Stellungnahme einer (beim BfS registrierten) Ethik-Kommission vorgelegt werden muss. Dies macht in unseren Augen keinen Sinn. Da es sich um Begleitdiagnostik handelt, ist in den „Hauptverfahren“ gemäß AMG oder MPG ohnehin die zustimmende Stellungnahme einer Ethik-Kommission zwingend erforderlich, um mit der klinischen Prüfung beginnen zu können.

Hinzu kommt, dass es gemäß dem neuen europäischen Verfahren für klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln nur noch ein nationales Votum für jeden beteiligten Mitgliedstaat (bestehend aus Genehmigung der Bundesoberbehörde und der Ethik-Kommission) gibt bzw. die Gesamtgenehmigung auf EU-Ebene. Dieser Ansatz wird national entsprechend verfahrenstechnisch abgebildet und es wird zukünftig bei klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln keine separate zustimmende Stellungnahme der Ethik-Kommission mehr geben, die dem Antragsteller übermittelt wird. Der durch das BMUB vorgeschlagene Ansatz würde daher voraussichtlich dazu führen, dass auf nationaler Ebene zusätzlich ein gesondertes Dokument durch die Ethik-Kommission erstellt bzw. ggf. sogar ein zusätzlicher Antrag bei einer Ethik-Kommission gestellt werden muss. Weiterer kritischer Aspekt hierbei: Es muss sich nach Ansicht des BMUB nicht um dieselbe Ethik-Kommission handeln, die im EU-Genehmigungsverfahren bei der generellen Genehmigung der klinischen Prüfung mitwirkt.

Der Vorschlag des BMUB würde daher im Bereich klinischer Prüfungen mit Begleitdiagnostik **auf nationaler Ebene mit einem bürokratischen Mehraufwand für Antragsteller und Ethik-Kommissionen** verbunden sein. Dieser ist unseres Erachtens **nicht durch die Vorgaben der Richtlinie 2013/59/Euratom zu begründen**. Auch das „zwingende Bedürfnis im Sinne von § 24 Absatz 1 Nummer 1 StrlSchV beziehungsweise § 28b Absatz 1 Nummer 1 RöV für das Forschungsvorhaben (nicht nur für die studienbedingte Strahlenanwendung)“, das die Ethik-Kommission im Rahmen ihrer Stellungnahme bestätigen muss, beruht auf **rein nationalen Vorgaben des nationalen Gesetzgebers, nicht auf Vorgaben im Euratom-Recht**. Auch dieser Aspekt kann daher nicht zur Begründung der Vorlage einer gesonderten Stellungnahme / eines gesonderten Votums der Ethik-Kommission bei den klinischen Prüfungen, bei denen die Anwendung ionisierender Strahlung lediglich als Begleitdiagnostik dient, herangezogen werden.

- Weiterhin ist seitens des BMUB nicht vorgesehen, dass die Registrierung von Ethik-Kommissionen mit der parallel dazu auch gemäß AMG erforderlichen Registrierung abzustimmen ist. Diese Verfahren sollen unabhängig voneinander sein, was unserer Meinung nach weder notwendig noch sinnvoll ist. Eine Registrierung, die Vorgaben beider Ministerien umfasst, wäre unserer Meinung nach ausreichend und sachgerecht.

- Im Sinne eines stärker am Risiko orientierten Verfahrens halten wir es nach wie vor für sinnvoll, den Bereich der vereinfachten Verfahren zu erweitern. Das Risiko der Anwendung einer bekannten Diagnostik mit bekannter Dosimetrie im Rahmen einer klinischen Studie ist nach unserer Auffassung nicht grundsätzlich höher als bei Forschungsvorhaben mit Begleitdiagnostik, so dass hier ähnliche Regelungen vorgesehen werden könnten (siehe unsere bereits mehrfach vorgelegten Vorschläge).

„Ausführliches Genehmigungsverfahren“:

Für das „ausführliche Genehmigungsverfahren“ lehnen BMUB und BfS auch für die Zukunft jegliche Fristenregelung ab, sowohl für die Prüfung auf Vollständigkeit, als auch für die inhaltliche Prüfung der Anträge. Dies ist aus Sicht der Antragsteller nicht nachvollziehbar und auch nicht sachgerecht, auch wenn dies durch das BMUB immer wieder betont wird. Im europäischen Kontext sind Fristen auch für medizinische Forschungsvorhaben mit ionisierender Strahlung durchaus üblich. Diese stellen daher ein wichtiges Kriterium für den Zugang von Patienten zu innovativen Therapien und für die Durchführung von klinischen Prüfungen an einem Standort und damit einen wesentlichen Standortfaktor dar. In letzter Konsequenz haben die langen Genehmigungsverfahren in den vergangenen Jahren dazu geführt, dass deutschen Patienten in Teilen wichtige, überlebensrelevante Therapien, die sie im Rahmen klinischer Prüfungen erhalten hätten, vorenthalten wurden oder dass sie diese nur sehr verspätet erhalten haben. Ob dies im Sinne des immer wieder durch das BMUB und das BfS bemühten Patientenschutzes ist, möchten wir Ihrer Einschätzung überlassen.

Auch wenn sowohl BMUB, als auch BfS immer wieder betonen, dass ihr Bemühen darauf abzielt, die Genehmigungen in kurzer Frist zu erteilen (eine Verbesserung ist auch für die vollumfänglichen Verfahren sichtbar, derzeit liegen die Zeiten gemäß Angabe des BfS bei 150 Tagen), halten wir es für unerlässlich, gesetzlich verankerte Fristen auch in diesem Bereich einzuführen. Dies hat auch der Bundesrat in seiner Sitzung am 22. April 2016 empfohlen. In seiner Empfehlung findet sich folgende Passage: *"Es ist daher erforderlich, für beide Genehmigungsverfahren gesetzliche Fristen einzuführen, wie sie bereits seit langem für die Genehmigungen durch andere Bundesoberbehörden (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Paul-Ehrlich-Institut) gelten. Es ist hier kein sachlicher Grund erkennbar, der für den Bereich der Röntgen- und Strahlenschutzverordnung einen höheren Zeitaufwand rechtfertigen könnte. Es wird daher gefordert, dass die zu implementierenden Fristen für Genehmigungen durch das Bundesamt für Strahlenschutz grundsätzlich auf die Fristen im Rahmen des Genehmigungsverfahrens von klinischen Prüfungen nach Verordnung (EU) Nr. 536/2014 abgestimmt werden. Hiernach sind in der Regel für eine Validierung zehn Tage und für die Bewertung von Teil I und II 45 Tage ab dem Tag der Validierung vorgesehen."*

Seitens der Unterzeichner dieses Schreibens wurden bereits mehrfach verschiedene Ansätze für eine sachgerechte Einführung abgestufter Fristen für die ausführlichen Genehmigungsverfahren vorgelegt – die auch von verschiedenen Patientenorganisationen mitgetragen werden –, die die verschiedenen Kategorien von Studien adressieren.

Insgesamt erachten wir aufgrund der dargelegten Punkte den von Vertretern des BMUB im Rahmen des 9. Konsultationstreffens am 13.04.2016 skizzierten Ansatz als nicht sachgerecht und nicht ausreichend, da hiermit keine Parallelität der Verfahren und Fristen im Hinblick auf die Genehmigungsverfahren gemäß AMG bei Bundesoberbehörden und Ethik-Kommissionen gewährleistet werden kann und seitens des BMUB viele Sonderregelungen im Verfahrensablauf vorgesehen sind. Damit würde der derzeitige

Standortnachteil für klinische Prüfungen in Deutschland im EU-Vergleich für die nächsten Jahre/Jahrzehnte fortbestehen.

Den als Begründung für den nationalen Sonderweg dargelegten Argumenten können wir nach wie vor nicht folgen:

- Die durch das BMUB erwähnte Spezialität des Euratom-Rechts auf Basis des Artikels 106a Absatz 3. EAGV (Wortlaut des zitierten Absatzes „*Die Vorschriften des Vertrags über die Europäische Union und des Vertrags über die Arbeitsweise der Europäischen Union beinhalten keine Abweichung von den Vorschriften dieses Vertrags*“) begründet die Sonderregelungen unserer Meinung nicht, da die entsprechenden Bestimmungen der Richtlinie 2013/59/Euratom in Bezug auf die Aussagen zur Genehmigung medizinischer Forschungsvorhaben relativ unspezifisch sind.

Wir können daher keine Abweichung vom Euratom-Recht feststellen, falls der Gesetzgeber

- generell für alle Genehmigungsverfahren für klinische Studien mit ionisierender Strahlung Fristen einführen würde (wie es ja in anderen Ländern, die ebenfalls den Euratom-Vertrag unterzeichnet haben, bereits seit Jahren üblich ist),
- eine Parallelität der Genehmigungsverfahren von BfS und anderen Bundesoberbehörden gewährleisten würde,
- für das Verfahren zur Genehmigung der Anwendung ionisierender Strahlung in den Fällen, in denen eine zustimmende Stellungnahme einer Ethik-Kommission bereits in dem Genehmigungsverfahren nach AMG bzw. MPG mit beinhaltet ist (wie dies bei klinischen Prüfungen mit Einsatz ionisierender Strahlung als Begleitdiagnostik der Fall ist), keine zusätzliche Vorlage einer zustimmenden Stellungnahme einer Ethik-Kommission fordern würde.

Auch möchten wir erneut betonen, dass wir das von BMUB und BfS am 13.04.2016 ebenfalls mit ins Feld geführte Argument, dass die europäischen Regelungsbereiche für klinische Prüfungen mit Arzneimitteln und Medizinprodukten dem Binnenmarkt verpflichtet seien, wohingegen die Strahlenschutzvorschriften dem Gesundheitsschutz verpflichtet seien, nicht als förderlich für die Diskussion zurückweisen möchten. Eine solche Gegenüberstellung erweckt den Eindruck, dass die Vorschriften im Bereich Arzneimittel und Medizinprodukte (und damit die entsprechenden Genehmigungsbehörden) den Patientenschutz nicht im Blick hätten, was die Unterzeichner dieses Schreibens vehement zurückweisen. Auch das Argument, dass Fristen in diesem Bereich Forderungen nach Fristen für die Erteilung der Umgangsgenehmigung nach sich ziehen könnten, hat mit einer sachorientierten Herangehensweise an die Neuregelung nichts zu tun.

Wir halten unser dringendes Petitum aufrecht, dass die strahlenschutzrechtliche Genehmigung klinischer Prüfungen, die sowohl unter das Arzneimittelgesetz wie unter die Röntgen-/Strahlenschutzverordnung fallen, bereits jetzt im Rahmen des Vierten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften mit geregelt und für eine Parallelität der Verfahren gesorgt werden sollte. Sofern das BfS sich hinsichtlich der Prüfungsinhalte auf die für den Bereich des Strahlenschutzes relevanten Aspekte begrenzt, sollte einer solchen Parallelität mit entsprechenden Fristen nichts entgegen stehen. Sofern das BMUB sich allerdings außer Stande sieht, entsprechende Regelungen einzuführen, kehren wir zu unserer Forderung zurück, dass für den Bereich der Begleitdiagnostik die Genehmigung der Anwendung ionisierender Strahlung durch die Genehmigung des BfArM / PEI für die gesamte Studie abgedeckt werden sollte. Denkbar wäre hier auch die Aufnahme einer Regelung analog der für Prüfpräparate, die aus einem gentechnisch veränderten Organismus oder einer Kombination von gentechnisch veränderten Organismen bestehen (siehe §40, Absatz 7, 4tes Änderungsgesetz).

Wir halten zudem die Forderung nach der Einführung sachgerechter Fristen für das vollumfängliche Verfahren aufrecht. Wir haben bisher keine Argumente gehört, die gegen die Einführung solcher Fristen sprechen bzw. keinen sachlichen Grund erkennen können, der für den Bereich der Röntgen- und Strahlenschutzverordnung einen höheren Zeitaufwand rechtfertigen könnte wie für die Genehmigung einer klinischen Prüfung an sich.

Leider war es uns aus zeitlichen Gründen nicht möglich, diesen Vorschlag mit allen unterzeichnenden Organisationen unserer gemeinsamen Schreiben vom Oktober 2014 und Mai 2015 abzustimmen. Wir gehen aber davon aus, dass diese – zumindest in weiten Teilen – die Vorschläge erneut mittragen würden.

Berlin/Göttingen, 29.04.2016