



Stellungnahme der Bundesärztekammer

zu dem Vorschlag der Europäischen Kommission für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über Medizinprodukte und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 und der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 [KOM (2012) 542]

sowie

für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über In-vitro-Diagnostika [KOM (2012) 541]

in Abstimmung mit der
Ständigen Konferenz der Geschäftsführungen und der Vorsitzenden
der Ethik-Kommissionen der Landesärztekammern

Berlin, 22.02.2013

Korrespondenzadresse:

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Vorbemerkung

Mit den vorgelegten Verordnungsvorschlägen will die EU-Kommission folgende Ziele erreichen:

- Zusammenführung der Richtlinien über aktive implantierbare medizinische Geräte (90/385/EWG) und der Richtlinie über Medizinprodukte (93/42/EWG);
- Verringerung von Divergenzen bei der Auslegung und Anwendung der bisher geltenden Richtlinien;
- Schließung von Regelungslücken;
- Berücksichtigung des wissenschaftlichen und technischen Fortschritts;
- Erhöhung des Sicherheitsniveaus für die Herstellung und das Inverkehrbringen insbesondere bei implantierbaren oder invasiven Produkten.

Die Bundesärztekammer begrüßt dieses Vorhaben grundsätzlich, weil damit ein Beitrag zur Vereinheitlichung von Vorschriften und zu deren besseren Verständlichkeit geleistet wird. Sie nimmt zu einigen Aspekten der Entwürfe nachfolgend Stellung. Dazu ist anzumerken, dass sich diese Stellungnahme in zwei Hauptteile gliedert,

- wegen der besonderen Bedeutung für die Ethikkommissionen der Landesärztekammern in einem Teil zu den Vorschriften über klinische Prüfungen
- und in einem zweiten Teil mit Anmerkungen zu weiteren Artikeln der Verordnungsentwürfe

I. Regelungen zu klinischen Prüfungen

Allgemeine Anmerkungen

Medizinischer Fortschritt und die Entwicklung innovativer Therapien müssen dem Schutz der Versuchspersonen vor unzumutbaren Risiken und Belastungen Rechnung tragen. Seit Mitte des 20. Jahrhunderts wurden vorrangig für klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln Standards entwickelt und fortgeschrieben, die inzwischen weltweit anerkannt sind. Deutschland hat mit der 4. MPG-Novelle diese Erkenntnisse für den Medizinproduktebereich im Interesse der Sicherheit, Verlässlichkeit und ethischen Vertretbarkeit klinischer Forschung am Menschen nutzbar gemacht. Das deutsche Recht der klinischen Forschung mit

Medizinprodukten baut damit in zentraler Weise auf dem Katalog ethischer Grundsätze für die Forschung am Menschen auf, der in der Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki niedergelegt ist.

Die vorliegenden Vorschläge der Europäischen Kommission für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über Medizinprodukte sowie über In-vitro-Diagnostika (nachfolgend: VO-E-MP bzw. VO-E-IvD) sehen eine grundlegende Neuregelung vor. Diese soll – so das erklärte Ziel – einerseits die erheblichen Divergenzen bei der Auslegung und Anwendung der bisherigen Vorschriften beseitigen und einen Rechtsrahmen schaffen, der sich fördernd auf die Innovationskraft und Wettbewerbsfähigkeit der Medizinprodukteindustrie auswirkt und Neuentwicklungen einen raschen und kostengünstigen Zugang zum Markt ermöglicht. Diesen Zielen ist zuzustimmen, denn sie tragen zu einem schnelleren Zugang der Bürgerinnen und Bürger zu innovativen Therapien bei. Prinzipiell wird die Harmonisierung von Rechtsnormen begrüßt, da einheitliche Normen die Voraussetzung für ein einheitliches Agieren der Mitgliedstaaten sind. Allerdings kann ein gleich hohes Schutzniveau in allen Mitgliedstaaten nur erreicht werden, wenn die Vorgaben ausreichend detailliert sind. Nach Ansicht der Bundesärztekammer fehlt dem VO-E-MP dieser hinreichende Detaillierungsgrad, was an der Vielzahl der Befugnisse zu delegierten Rechtsakten deutlich wird. Speziell für den Bereich der klinischen Prüfung zeigen sich Regulierungsdefizite, die zu Vollzugsproblemen führen können. Das erschließt sich beim Vergleich mit dem Umfang des Vorschlages der EU-Kommission für eine Verordnung über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln [KOM (2012) 369 final].

Von entscheidender Bedeutung bei der Harmonisierung ist, dass das Schutzniveau an Qualität und Sicherheit der Medizinprodukte verbessert wird und die Sicherheit der Probanden bei der klinischen Prüfung von Medizinprodukten erhalten bleibt. Die Bundesärztekammer schließt sich deshalb der Forderung des Europäischen Parlaments vom 14. Juni 2012 an, das in einer Entschließung aus Anlass der mangelhaften, mit Silikongel gefüllten Brustimplantate der französischen Firma PIP (2012/2621(RSP) die Kommission aufgefordert hat, für bestimmte Kategorien von Medizinprodukten – zumindest bei den Medizinprodukten der Klasse IIb und III – auf das System einer Zulassung vor dem Inverkehrbringen umzustellen. Die in den Erwägungsgründen 40 und 41 angesprochenen Maßnahmen, die Überwachung der benannten Stellen durch die Mitgliedstaaten nach genauen und strengen Kriterien auf EU-Ebene zu kontrollieren und die Position der benannten Stellen gegenüber den Herstellern insbesondere im Hinblick auf unangekündigte Fabrikkontrollen bzw. physische Kontrollen und Laborprüfungen zu stärken, sind unzureichend.

Eine im British Medical Journal veröffentlichte Studie (*BMJ* 2012;345:e7090, *How a fake hip showed up failings in European device regulation*) belegt aus Sicht der Bundesärztekammer, dass solche Maßnahmen nach dem Inverkehrbringen von Medizinprodukten wegen ihrer anderen Zielrichtung nicht ausreichen, sondern eine staatliche Kontrolle - jedenfalls für Produkte mit hohem Risikopotential - vor der CE-Kennzeichnung und damit vor der Verkehrsfähigkeit innerhalb der EU erforderlich ist. Die Befugnis der Hersteller, eine benannte Stelle europaweit frei auszuwählen, begründet einen Preiswettbewerb der benannten Stellen, der dazu verleitet, Ermessensspielräume zugunsten der Hersteller und des schnellen Marktzutritts neuer Medizinprodukte und zu Lasten der Produktsicherheit auszunutzen. Speziell für Hochrisikoprodukte bedarf es daher höherer Marktzugangshürden, wie sie in den USA für eine staatliche Zulassung des Medizinprodukts und eine verpflichtende klinische Prüfung existieren. Danach müssen auch die Wirksamkeit und Sicherheit des Medizinprodukts und nicht nur dessen Eignung für den vorgesehenen Verwendungszweck belegt werden.

In der konkreten Umsetzung wird der Verordnungsentwurf VO-E-MP zentralen ethischen Prinzipien und ärztlichen Überzeugungen nicht gerecht:

1) Zu den international anerkannten ethischen Kernüberzeugungen im Bereich der Forschung am Menschen zählt die Forderung nach **Vertretbarkeit** angesichts von Nutzen und Risiken. Art. 50 Abs. 3 VO-E-MP gibt zwar vor, dass klinische Prüfungen so konzeptioniert und durchgeführt werden, dass der Schutz der Rechte, der Sicherheit und des Wohls der an der klinischen Prüfung teilnehmenden Probanden gewährleistet ist. Diese dennoch bestehenden Risiken werden aber zumindest nach dem Wortlaut nicht in ein Verhältnis zum Nutzen gesetzt.

2) Zu den international anerkannten Schutzstandards bei der Forschung am Menschen gehört es auch, dass das geplante Forschungsvorhaben vor Studienbeginn einer unabhängigen, interdisziplinär besetzten **Ethik-Kommission** zur Beratung, Stellungnahme, Orientierung und Zustimmung vorgelegt werden muss (Deklaration von Helsinki, Rev. 2008, Ziffer 15). Im Einklang damit verlangt die aktuell geltende Richtlinie 2001/20/EG für die klinische Prüfung mit Arzneimitteln:

Der Sponsor kann mit der klinischen Prüfung erst beginnen, wenn die Ethik-Kommission eine befürwortende Stellungnahme abgegeben hat (...). (Art. 9 Abs. 1 UAbs. 2 Satz 1 der Richtlinie 2001/20/EG).

Der deutsche Gesetzgeber hat im Zuge der 4. MPG-Novelle von der ihm durch europäisches Recht gem. Art. 10 Abs. 2 Unterabs. 2 und Art. 10 Abs. 2a der Richtlinie 90/385/EWG und Art. 15 Abs. 2 und Abs. 4 der Richtlinie 93/42/EWG eröffneten Option Gebrauch gemacht, den Beginn der klinischen Prüfung zusätzlich zur Genehmigung seitens der zuständigen Behörde von der zustimmenden Bewertung der Ethik-Kommission abhängig zu machen.

Der Entwurf einer künftigen Verordnung nimmt den Mitgliedstaaten hingegen die Möglichkeit, eine eigenständige Prüfung durch eine unabhängige Ethik-Kommission vorzusehen; nach Anhang XIV Nr. 4.2 ist in Ergänzung zum Antrag, sobald verfügbar und sofern gemäß den nationalen Rechtsvorschriften erforderlich, das Gutachten des „Ethikausschusses“ bzw. der „Ethikausschüsse“ nachzureichen. **Der Beitrag, den Ethik-Kommissionen derzeit zum Schutz der Studienteilnehmer, zur wissenschaftlichen Qualität und zum Vertrauen der Öffentlichkeit in klinische Forschung leisten, wird damit unterlaufen.** Die Bestimmungen in Artikel 51 Abs. 6 des VO-E-MP über die den Antrag bewertenden Personen sind nicht annähernd ausreichend. Sie enthalten weder ein grundsätzliches Bekenntnis zu der unabhängigen Prüfung durch eine medizinische Ethik-Kommission, noch stellen sie ein gleichwertiges Gremium sicher, das den anerkannten Mindeststandards für Ethik-Kommissionen entspräche (vgl. Art. 6 lit. k und Art. 6 der Richtlinie 2001/20/EG).

- a) Der Verordnungsentwurf schließt es zwar nicht aus, die Genehmigung der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats von der vorherigen Befassung einer unabhängigen Ethik-Kommission mit dem Vorhaben abhängig zu machen. Die EU-Kommission geht davon aus, es genüge, den Mitgliedstaaten die Bestimmung der zuständigen Stellen zu überlassen. Ein effektiver Schutz der Interessen der Studienteilnehmer verlangt jedoch, dass die Ethik-Kommission nicht nur von Sponsor und Prüfer, sondern auch von staatlichen Stellen unabhängig ist – insbesondere von den Stellen, die für die Genehmigung der klinischen Prüfung oder die Zulassung von Arzneimitteln zuständig sind. Auch die persönliche Unabhängigkeit der Mitglieder von Ethik-Kommissionen verbietet eine Eingliederung in eine staatliche Stelle. Diese Aspekte müssen Eingang in die derzeit vorliegenden Verordnungsvorschläge finden.
- b) Das gilt um so mehr, als nach Erwägungsgrund 47 die VO-E-MP gewährleisten soll, dass in der EU durchgeführte klinische Prüfungen anerkannt werden. Insofern übersieht die Kommission, dass Daten aus klinischen Prüfungen, für die keine zustimmende Bewertung durch eine Forschungs-Ethikkommission vorliegt, z.B. in den USA nicht verwertbar sind.
- c) Eine adäquate Bewertung der Risiken und Belastungen für Studienteilnehmer sowie des klinischen und wissenschaftlichen Nutzens der klinischen Prüfung kann nach Überzeugung der Bundesärztekammer nur durch Personen erfolgen, die selbst über

aktuelle klinische Erfahrung und professionelle Expertise verfügen. Unter den derzeit vorgeschlagenen Bewertungsfristen wird die Einbeziehung dieses ärztlichen und ethischen Sachverständes unmöglich gemacht.

Die Bundesärztekammer wendet sich dagegen, dass die beiden Verordnungsentwürfe zwar vorgeben, dass jeder einzelne Schritt der klinischen Prüfung bzw. klinischen Leistungsstudie in Übereinstimmung mit den anerkannten ethischen Grundsätzen, wie *zum Beispiel* gemäß der Deklaration von Helsinki zu erfolgen habe (Anhang XIV Nr. 1 des VO-E-MP; Anhang XII Nr. 2.2 des VO-E-IvD), diese Inbezugnahme von der EU-Kommission allerdings nur in materieller Hinsicht gedeutet wird. In einem sensiblen, mit besonderen Risiken verbundenen Bereich ärztlichen Handelns reicht es nicht aus, dass ein einzelner Forscher das Vorhaben fortlaufend an den anerkannten ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen misst. Vielmehr soll er dabei durch ein fachkundiges Gremium unterstützt werden, dem Personen angehören, die den klinischen Alltag kennen und aufkommende Fragestellungen abschätzen können. Bei der Formulierung von ethischen Grundsätzen und deren Darlegung gegenüber einem unabhängigen, in ethischen Fragen fachkundigen Gremium handelt es sich um zwei Säulen der Deklaration von Helsinki, die aus Sicht der verfassten Ärzteschaft eine untrennbare Einheit darstellen.

3) Die medizinische Wissenschaft steht im Dienste der Weiterentwicklung diagnostischer und therapeutischer Möglichkeiten und strebt selbst nach neuen Erkenntnissen. Dennoch gehört es zu den zentralen ärztlichen Überzeugungen, dass bei der Forschung am Menschen die vorrangige Pflicht der Fürsorge für die Versuchsperson gilt:

In der medizinischen Forschung am Menschen muss das Wohlergehen der einzelnen Versuchsperson Vorrang vor allen anderen Interessen haben. (Deklaration von Helsinki, Rev. 2008, Ziffer 6). Während der Vorschlag der EU-Kommission für einen Verordnungsentwurf über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln [KOM (2012) 369] in Art. 28 Abs. 2 immerhin formuliert: „Die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Probanden haben Vorrang vor den Interessen von Wissenschaft und Gesellschaft.“

heißt es in Art. 50 Abs. 2 VO-E-MP demgegenüber deutlich abgeschwächt und ohne die Anordnung eines Vorrangs:

„Klinische Prüfungen werden so konzipiert und durchgeführt, dass der Schutz der Rechte, der Sicherheit und des Wohls der an der Prüfung teilnehmenden Probanden gewährleistet ist (...).“

Die Bundesärztekammer hält es für notwendig, dass diese Passage um die Vorgabe ergänzt wird, dass die mit der Prüfung verbundenen Risiken im Hinblick auf den potentiellen Nutzen

des Medizinprodukts ärztlich vertretbar sind. Medizinische Innovation darf nicht auf die Bereitstellung technischer Neuerungen reduziert werden sondern es bedarf (neben des Nachweises eines therapeutischen Nutzens) eines akzeptablen Nutzen-Risiko-Verhältnisses. Der Verordnungsentwurf ist insofern unstimmg, als eine klinische Prüfung gemäß Art. 50 Abs. 1 Buchstabe c VO-E-MP u.a. zur Beurteilung durchgeführt wird, ob unerwünschte Nebenwirkungen im Vergleich zu dem von dem Produkt erwarteten Nutzen akzeptable Risiken darstellen. Dann ist es jedoch geboten, die Genehmigung der klinischen Prüfung versagen zu können, wenn das Nutzen-Risiko-Verhältnis eine Einbeziehung von Probanden in die Studie nicht rechtfertigt.

Diesem in Art. 50 Abs. 2 VO-E-MP niedergelegten Prinzip, dass klinische Prüfungen so konzipiert und durchgeführt werden, dass der Schutz der Rechte, der Sicherheit und des Wohls der an der Prüfung teilnehmenden Probanden gewährleistet ist, wird der vorliegende Verordnungsentwurf jedoch nicht gerecht.

Die Bundesärztekammer teilt die bislang in Deutschland herrschende, auch geschichtlich begründete Überzeugung, dass Personen, die ihre Einwilligung nicht geben können, nur in engen Grenzen zu Forschungsvorhaben herangezogen werden dürfen. Aus eben diesen Erwägungen hat die Bundesrepublik Deutschland bislang auch das „Übereinkommen zum Schutz der Menschenrechte und der Menschenwürde im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin“ des Europarates von Oviedo (Biomedizinkonvention), das hier niedrigere Anforderungen stellt, nicht gezeichnet oder ratifiziert.

Der Erwägungsgrund 49 führt aus, dass die in Art. 58 vorgesehene koordinierende Bewertung nicht die Bewertung von Aspekten rein nationaler, lokaler oder ethischer Art der klinischen Prüfung umfasst und es letzten Endes jedem Mitgliedstaat überlassen bleiben sollte, zu entscheiden, ob eine klinische Prüfung auf seinem Hoheitsgebiet durchgeführt werden darf. Die Bundesärztekammer begrüßt diese Regelung, wenn es in Art. 58 Abs. 3 Buchstabe b heißt, dass die übrigen betroffenen Mitgliedstaaten die Ergebnisse der koordinierenden Bewertung berücksichtigen. Das bedeutet insbesondere, dass die EU-Kommission den Mitgliedstaaten die Befugnis belässt, ethische Fragestellungen – jedenfalls im Sinne der EU-Kommission – für ihr Hoheitsgebiet eigenverantwortlich zu entscheiden. Damit achtet die Kommission das Subsidiaritätsprinzip und trägt dem Umstand Rechnung, dass die Wertvorstellungen in den Mitgliedstaaten, zum Teil auch aus historischen Gründen, divergieren.

In der Verordnung fehlt allerdings die aus Sicht der Bundesärztekammer notwendige Klarstellung, dass im nationalen Recht die Durchführung von klinischen Prüfungen unter

Beteiligung vulnerabler Gruppen von besonderen Voraussetzungen abhängig gemacht oder ausgeschlossen werden kann (z.B. bei Strafgefangenen).

Vor diesem Hintergrund werden im folgenden Text Änderungen am Verordnungsentwurf vorgeschlagen, die aus Sicht der Bundesärztekammer erforderlich sind. Dazu zählen insbesondere:

- Effektive Beteiligung der betroffenen Mitgliedstaaten an der Bewertung des koordinierenden Mitgliedstaats durch
 - eine ausreichende Konsultationsfrist, vor deren Ablauf der koordinierende Mitgliedstaat nicht entscheiden darf,
 - eine Pflicht des koordinierenden Mitgliedstaates, eingegangene Anmerkungen zu dokumentieren und ggf. zu begründen, warum er von den Hinweisen eines betroffenen Mitgliedstaates abweicht;
- die ausdrückliche Einbindung unabhängiger Ethik-Kommissionen im Sinne der Deklaration von Helsinki;
- die Sicherstellung, dass eine ablehnende Entscheidung der Ethik-Kommission zu einer Versagung der Genehmigung führt;
- eine explizite Öffnungsklausel für die Einführung höherer Schutzstandards für vulnerable Gruppen durch die Mitgliedstaaten;
- die Überwachung der Durchführung klinischer Studien durch die zuständigen Behörden

Die vorgeschlagenen Änderungen werden in dieser Stellungnahme auf den VO-E-MP beschränkt, gelten aber entsprechend für die Leistungsbewertungsprüfungen von In-vitro-Diagnostika (z.B. Liquorentnahme), die in dem VO-E-lvD geregelt werden.

Dieses vorausgeschickt schlägt die Bundesärztekammer vor, den Verordnungsentwurf wie folgt zu ändern:

Änderungsvorschlag 1

Artikel 2 (Definitionen)

Vorschlag der Kommission	Änderungsvorschläge
(33) „klinische Prüfung“ bezeichnet eine systematische Untersuchung an einem oder mehreren menschlichen Probanden, die zwecks Bewertung der Sicherheit oder Leistung eines Produkts durchgeführt wird;	(33) „klinische Prüfung“ bezeichnet eine systematische Untersuchung an einem oder mehreren menschlichen Probanden, die zwecks Bewertung der Sicherheit, oder <u>oder Wirksamkeit</u> eines Produkts durchgeführt wird;
(37) „Sponsor“ eine Person, ein Unternehmen, eine Einrichtung oder eine Organisation, die bzw. das die Verantwortung für die Einleitung und das Management einer klinischen Prüfung übernimmt;	(37) „Sponsor“ eine Person, ein Unternehmen, eine Einrichtung oder eine Organisation, die bzw. das die Verantwortung für die Einleitung, und das Management, die Durchführung und/oder die Finanzierung <u>und/oder die Finanzierung</u> einer klinischen Prüfung übernimmt;
	<u>(37a (neu)) „Inspektion“ bezeichnet eine offiziell von einer zuständigen Behörde durchgeführte Überprüfung von Unterlagen, Einrichtungen, Aufzeichnungen, Qualitätssicherungssystemen und allen sonstigen Ressourcen, die nach Ansicht der zuständigen Behörde im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung stehen und die sich in der Prüfstellen, in den Einrichtungen des Sponsors und / oder des Auftragsforschungsinstituts oder in sonstigen Einrichtungen befinden können, die nach Ansicht der zuständigen Behörde inspiziert werden sollten;</u>

Begründung

Zu Absatz 33

Die klinische Prüfung eines Medizinproduktes im Hinblick auf seine Wirksamkeit ist im Verhältnis zur klinischen Prüfung der Leistungsfähigkeit weiterreichend, da nicht nur die Funktionalität, sondern auch die Über- oder Unterlegenheit im Vergleich zur Nichtbehandlung mit dem betreffenden Medizinprodukt untersucht wird. Um die Rechte und das Wohlergehen der Teilnehmer an solchen, häufig herstellerunabhängig durchgeführten Studien, wie auch künftiger Patienten, in grundsätzlich gleicher Weise wie die Teilnehmer an herstellerassoziierten klinischen Prüfungen zu schützen, bedarf es der Erweiterung des Anwendungsbereiches der Art. 50 bis 60 der Verordnung.

Zu Absatz 37

Die Ergänzung der Verantwortung des Sponsors für die Durchführung der Studie ist auf Grund der in Anhang XIV Abschnitt III des VO-E-MP aufgenommenen weiteren Pflichten des Sponsors erforderlich. Gilt die Studie üblicherweise nach der letzten Visite des letzten Probanden als beendet, fehlt sonst der Verweis auf die Verantwortung des Sponsors für weiterhin bestehende Aufgaben, z. B. die Aufbewahrung der Unterlagen, die erforderliche Erstellung des klinischen Prüfberichts und die Veröffentlichung von Ergebnissen. Die Ergänzung des Verweises auf die Verantwortung des Sponsors für die Finanzierung entspricht der Definition nach Artikel 2e) der Richtlinie 2001/20/EG.

Zu Absatz 37a (neu)

Der Verordnungsvorschlag enthält anders als der Vorschlag der Kommission über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln [KOM (2012) 369 final] keine Regelungen über Inspektionen. Ob die Durchführung klinischer Prüfungen durch die Mitgliedstaaten überprüft wird, darf nicht ihnen überlassen bleiben. Andernfalls könnte die Entscheidung hierzu von der Bereitstellung entsprechender Haushaltsmittel abhängig sein. Zudem könnte dies dazu führen, dass klinische Prüfungen vorzugsweise in Staaten durchgeführt werden, die von einer Überwachung absehen. Ein konkreter Formulierungsvorschlag wird als Artikel 59a unterbreitet.

Änderungsvorschlag 2

Artikel 50 (Allgemeine Anforderungen an klinische Prüfungen)

<i>Vorschlag der Kommission</i>	<i>Änderungsvorschläge</i>
<p>(1) Klinische Prüfungen unterliegen den Artikeln 50 bis 60 und Anhang XIV, wenn sie zu einem der folgenden Zwecke durchgeführt werden:</p> <p>(a) Zur Überprüfung, dass die Produkte so konzipiert, hergestellt und verpackt sind, dass sie unter normalen Verwendungsbedingungen für einen oder mehrere der in Artikel 2 Absatz 1 Nummer 1 genannten spezifischen Zwecke eines Medizinprodukts geeignet sind und die vom Hersteller angegebenen bezweckten Leistungen erbringen;</p> <p>(b) zur Vergewisserung, dass die Produkte dem Patienten den vom Hersteller angegebenen beabsichtigten Nutzen verschaffen;</p> <p>(c) zur Ermittlung etwaiger bei normalen</p>	<p>(1) Klinische Prüfungen unterliegen den Artikeln 50 bis 60 und Anhang XIV, wenn sie zu einem der folgenden Zwecke durchgeführt werden:</p> <p>(a) Zur Überprüfung, dass die Produkte so konzipiert, hergestellt und verpackt sind, dass sie unter normalen Verwendungsbedingungen für einen oder mehrere der in Artikel 2 Absatz 1 Nummer 1 genannten spezifischen Zwecke eines Medizinprodukts geeignet sind und die vom Hersteller <u>oder Sponsor</u> angegebenen bezweckten Leistungen erbringen;</p> <p>(b) zur Vergewisserung, dass die Produkte dem Patienten den vom Hersteller <u>oder Sponsor</u> angegebenen beabsichtigten Nutzen verschaffen;</p> <p>(c) zur Ermittlung etwaiger bei normalen</p>

<p>Verwendungsbedingungen auftretender unerwünschter Nebenwirkungen und zur Beurteilung, ob diese im Vergleich zu dem von dem Produkt erwarteten Nutzen ein akzeptables Risiko darstellen.</p> <p>[...]</p> <p>(3) Klinische Prüfungen werden so konzipiert und durchgeführt, dass der Schutz der Rechte, der Sicherheit und des Wohls der an der Prüfung teilnehmenden Probanden gewährleistet ist und die im Rahmen der klinischen Prüfung gewonnenen Daten zuverlässig und solide sind.</p> <p>[...].</p>	<p>Verwendungsbedingungen auftretender unerwünschter Nebenwirkungen und zur Beurteilung, ob diese im Vergleich zu dem von dem Produkt erwarteten Nutzen ein akzeptables Risiko darstellen;</p> <p>[...]</p> <p>(3) Klinische Prüfungen werden so konzipiert und durchgeführt, dass der Schutz der Rechte, der Sicherheit und des Wohls der an der Prüfung teilnehmenden Probanden gewährleistet ist und die im Rahmen der klinischen Prüfung gewonnenen Daten zuverlässig und solide sind. <u>Sie unterbleiben, wenn die mit der Prüfung verbundenen Risiken im Hinblick auf den potentiellen Nutzen des Medizinprodukts ärztlich nicht vertretbar sind.</u></p> <p><u>Den Mitgliedstaaten steht es frei, die Durchführung klinischer Prüfungen unter Beteiligung besonderer Gruppen von Probanden auszuschließen oder von besonderen Voraussetzungen abhängig zu machen.</u></p> <p>[...].</p>
--	---

Begründung

Zu Absatz 1

Aus Sicht des Patientenschutzes ist es unerheblich, ob es sich um eine klinische Prüfung handelt, die von einem Hersteller verantwortet wird und Grundlage einer späteren CE-Kennzeichnung werden soll oder ob mit der Studie nicht-kommerzielle, insbesondere wissenschaftliche Zwecke verfolgt werden sollen. Die Bundesärztekammer fordert deshalb, dass auch klinische Prüfungen, die von einer anderen Person oder Organisation als einem potentiellen Hersteller verantwortet oder gemanagt werden (vgl Art. 2 Abs. 37 VO-MP-E), den Regelungen der Verordnung unterstellt werden. Maßstab für die Einbeziehung von klinischen Prüfungen in den Verordnungsentwurf muss der Allgemeine Gleichbehandlungsgrundsatz (Art. 20 Charta der Grundrechte der EU) und das Recht auf körperliche Unversehrtheit (Art. 3 Charta der Grundrechte der EU) sein. Danach muss entschieden werden, ob ein Proband durch die Beteiligung an einer derartigen Prüfung gefährdet wird. Hingegen ist es nicht sachgerecht – wie momentan vorgesehen - danach zu differenzieren, wer die Verantwortung für die Einleitung und das Management der klinischen Prüfung übernimmt.

In diesem Zusammenhang weisen wir darauf hin, dass die Kommission in dem Vorschlag für eine Verordnung über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln [KOM (2012) 369] ausweislich des dortigen Art. 73 Abs. 3 im Zusammenhang mit der beabsichtigten Einführung eines nationalen Entschädigungsmechanismus erkannt hat, dass auch bei vorgeblich nicht-kommerziellen klinischen Prüfungen (auch IIT's genannt) im Hintergrund Förderungen durch kommerzielle Sponsoren erfolgen. Dieser Verordnungsvorschlag stellt darauf ab, dass die klinische Prüfung objektiv nicht dazu dienen sollte, eine Zulassung für ein Arzneimittel zu erhalten. Der Ausschluss von IIT's aus dem Anwendungsbereich der Art. 50 bis 60 und des Anhanges XIV führt daher zum Ausschluss von Studien mit gleichem Risikoprofil, die später in vielen Fällen doch Grundlage für das Inverkehrbringen von neuen Medizinprodukten (und sei es im Rahmen einer klinischen Bewertung) sind. Die im VO-E-MP vorgenommene Differenzierung ist daher sachlich nicht gerechtfertigt.

Zu Absatz 3

Die vorgeschlagene Ergänzung trägt dem Umstand Rechnung, dass medizinische Innovation nicht auf die Bereitstellung technischer Neuerungen reduziert werden darf, sondern es neben des Nachweises eines therapeutischen Nutzens eines akzeptablen Nutzen-Risiko-Verhältnisses bedarf. Der Verordnungsentwurf ist insofern unstimmg, als eine klinische Prüfung gemäß Art. 50 Abs. 1 Buchstabe c VO-E-MP u.a. zur Beurteilung durchgeführt wird, ob unerwünschte Nebenwirkungen im Vergleich zu dem von dem Produkt erwarteten Nutzen ein akzeptables Risiko darstellen. Dann ist es jedoch geboten, die Genehmigung der klinischen Prüfung versagen zu können, wenn das Nutzen-Risiko-Verhältnis eine Einbeziehung von Probanden in die Studie nicht rechtfertigt.

Die zweite Ergänzung dient der notwendigen Klarstellung, dass im nationalen Recht die Durchführung von klinischen Prüfungen unter Beteiligung vulnerabler Gruppen von besonderen Voraussetzungen abhängig gemacht oder ausgeschlossen werden kann (z.B. bei Strafgefangenen).

Änderungsvorschlag 3

Artikel 51 (Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung und zustimmende Bewertung durch eine Ethik-Kommission)

Vorschlag der Kommission	Änderungsvorschläge
<p>[...]</p> <p>(2) Der Sponsor einer klinischen Prüfung reicht den Antrag bei dem oder den Mitgliedstaat(en) ein, in dem bzw. denen die Prüfung durchgeführt werden soll; dem Antrag sind die in Anhang XIV Kapitel II aufgeführten Unterlagen beizufügen. Innerhalb von sechs Tagen nach Eingang des Antrags teilt der betroffene Mitgliedstaat dem Sponsor mit, ob die klinische Prüfung in den Geltungsbereich dieser Verordnung fällt und ob der Antrag vollständig ist.</p>	<p>[...]</p> <p>(2) Der Sponsor einer klinischen Prüfung reicht den Antrag bei dem oder den Mitgliedstaat(en) ein, in dem bzw. denen die Prüfung durchgeführt werden soll; dem Antrag sind die in Anhang XIV Kapitel II aufgeführten Unterlagen beizufügen. Innerhalb von <u>sechs 14</u> Tagen nach Eingang des Antrags teilt der betroffene Mitgliedstaat dem Sponsor mit, ob die klinische Prüfung in den Geltungsbereich dieser Verordnung fällt und ob der Antrag vollständig ist.</p>
<p>(3) [...]</p> <p>Übermittelt der Mitgliedstaat dem Sponsor nicht innerhalb von drei Tagen nach Eingang der Stellungnahme bzw. des vollständigen Antrags die in Absatz 2 genannten Informationen, gilt die klinische Prüfung als in den Geltungsbereich dieser Verordnung fallend und der Antrag als vollständig.</p>	<p>(3) [...]</p> <p>Übermittelt der Mitgliedstaat dem Sponsor nicht innerhalb von <u>drei sieben</u> Tagen nach Eingang der Stellungnahme bzw. des vollständigen Antrags die in Absatz 2 genannten Informationen, gilt die klinische Prüfung als in den Geltungsbereich dieser Verordnung fallend und der Antrag als vollständig.</p>
<p>[...]</p> <p>(5) Der Sponsor kann mit der klinischen Prüfung unter folgenden Voraussetzungen beginnen:</p> <p>(a) Bei Prüfprodukten der Klasse III und implantierbaren oder zu langzeitigen Verwendung bestimmten Produkten der Klasse IIa oder IIb: sobald der betroffene Mitgliedstaat dem Sponsor seine Genehmigung mitgeteilt hat;</p> <p>(b) bei anderen als den unter Buchstabe a genannten Prüfprodukten: unmittelbar nach dem Zeitpunkt des Antrags, sofern der be-</p>	<p>[...]</p> <p>(5) Der Sponsor kann mit der klinischen Prüfung unter folgenden Voraussetzungen beginnen:</p> <p>(a) <u>Bei Prüfprodukten der Klasse III und implantierbaren oder zu langzeitigen Verwendung bestimmten Produkten der Klasse IIa oder IIb:</u> sobald der betroffene Mitgliedstaat dem Sponsor seine Genehmigung mitgeteilt hat;</p> <p><u>(b) bei anderen als den unter Buchstabe a genannten Prüfprodukten: unmittelbar nach dem Zeitpunkt des Antrags, sofern</u></p>

troffene Mitgliedstaat dies beschlossen hat und Nachweise dafür vorliegen, dass der Schutz der Rechte, der Sicherheit und des Wohls der an der klinischen Prüfung teilnehmenden Probanden gewährleistet ist;

(c) nach Ablauf einer Frist von 35 Tagen nach dem Datum der Validierung gemäß Absatz 4, sofern der betroffene Mitgliedstaat dem Sponsor nicht innerhalb dieser Frist mitgeteilt hat, dass er den Antrag aus Gründen der öffentlichen Gesundheit, Patientensicherheit oder öffentlichen Ordnung ablehnt.

~~der betroffene Mitgliedstaat dies beschlossen hat und Nachweise dafür vorliegen, dass der Schutz der Rechte, der Sicherheit und des Wohls der an der klinischen Prüfung teilnehmenden Probanden gewährleistet ist;~~

~~(cb) nach Ablauf einer Frist von **35 60** Tagen nach dem Datum der Validierung gemäß Absatz 4, sofern der betroffene Mitgliedstaat dem Sponsor nicht innerhalb dieser Frist mitgeteilt hat, dass er den Antrag aus Gründen der öffentlichen Gesundheit, Patientensicherheit oder öffentlichen Ordnung ablehnt.~~

Absatz 5a (neu)

Die Mitgliedstaaten sorgen dafür, dass eine klinische Prüfung suspendiert, abgebrochen oder vorübergehend ausgesetzt wird, wenn sie bei Kenntnis der neuen Tatsachen von der zuständigen Behörde nicht mehr genehmigt oder von der Ethik-Kommission nicht mehr zustimmend bewertet würde.

Absatz 6a (neu)

Ethik-Kommission

(Unterabs. 1) Die Genehmigung darf nur erteilt werden, wenn eine unabhängige Ethik-Kommission zuvor eine befürwortende Stellungnahme zu der klinischen Prüfung abgegeben hat. Die Stellungnahme der Ethik-Kommission erstreckt sich insbesondere auf die ärztliche Vertretbarkeit, die Einwilligung nach Aufklärung sowie die Eignung der Prüfer und Prüfstellen.

(Unterabs. 2) Die Ethik-Kommission dient dem Schutz der Rechte, der Sicherheit und dem Wohl aller Probanden, Anwender und Dritter. Sie muss von dem Forscher und dem Sponsor sowie von jeder anderen unzulässigen Beeinflussung unabhängig sein. Sie muss den Gesetzen und Rechtsvorschriften des Landes oder der

[...]	<p><u>Länder, in dem oder denen die Forschung durchgeführt werden soll, sowie den maßgeblichen internationalen Normen und Standards Rechnung tragen. Die Ethik-Kommission sollte aus einer angemessenen Anzahl von Mitgliedern bestehen, die zusammen über die entsprechenden Qualifikationen und Erfahrungen verfügen, um die wissenschaftlichen, medizinischen und ethischen Gesichtspunkte der vorgelegten klinischen Prüfung überprüfen und bewerten zu können.</u></p> <p><u>(Unterabs. 3) Die Mitgliedstaaten ergreifen die erforderlichen Maßnahmen, um Ethik-Kommissionen einzurichten und ihnen die Arbeit zu ermöglichen.</u></p> <p>[...]</p>
-------	--

Begründung

Zu Absatz 2

Der Verordnungsentwurf sieht vor, dass dem Sponsor binnen sechs Tagen mitgeteilt wird, ob der Antrag vollständig ist und die klinische Prüfung in den Geltungsbereich der Verordnung fällt. Die vorgesehene Frist lässt außer Betracht, dass Wochenenden und Feiertage dazu führen können, dass für die eigentliche Prüfung bei der zuständigen Behörde kein Raum bleibt und schon deshalb die Beteiligung einer Ethik-Kommission, die ihrerseits Unterlagen für erforderlich halten kann, faktisch ausgeschlossen ist. Die Bundesärztekammer fordert daher zumindest eine moderate Verlängerung der Frist.

Zu Absatz 5 Buchstabe a) und b)

Der Verordnungsentwurf räumt den Mitgliedstaaten die Befugnis ein, Sponsoren zu gestatten unmittelbar nach Stellen des Antrags auf Genehmigung der klinischen Prüfung mit der Prüfung zu beginnen, wobei Prüfungen mit Prüfprodukten der Klasse III und implantierbaren oder zur langzeitigen Anwendung bestimmten invasiven Produkten der Klasse IIa oder IIb ausgenommen sind. Zudem wird das Vorliegen von Nachweisen gefordert, nach denen der Schutz der Rechte, der Sicherheit und des Wohls der an der klinischen Prüfung teilnehmenden Probanden gewährleistet ist.

Diese Opt-out-Regelung führt zu einem Druck auf die Mitgliedstaaten, den Beginn klinischer Prüfungen – nach dem derzeitigen Verordnungsentwurf – 35 Tage früher als in anderen Mitgliedstaaten zuzulassen und damit den Schutz von Probanden gegenüber Wettbewerbsvorteilen zurückzustellen. Dabei muss berücksichtigt werden, dass klinische Prüfungen in diesem Bereich ohnehin nur dann durchgeführt werden, wenn eine klinische Bewertung nicht hinreichend ist, so dass Unklarheiten über die Funktionstauglichkeit oder die mit dem Einsatz des Medizinprodukts verbundenen Nebenwirkungen bzw. Risiken bestehen. Wenn dem VO-E-MP nach Art. 50 Abs. 1 nur klinische Prüfungen unterliegen, die sich auf die Eignung, die

Leistungsfähigkeit, den Nutzen, auftretende Nebenwirkungen und ein akzeptables Nutzen-Risiko-Verhältnis beziehen, gebietet es der Probandenschutz, ihn in jedem Mitgliedstaat durch ein Genehmigungsverfahren bei der zuständigen Behörde sowie ein Bewertungsverfahren bei der Ethik-Kommission vor nutzlosen, ungeeigneten und risikobehafteten Medizinprodukten zu schützen. Zudem wird dadurch in Kauf genommen, dass diejenigen Probanden, die als erste in die Prüfung eingeschlossen werden, einen geringeren Schutz genießen als die später eingeschlossenen Probanden. Während bei ersteren auf die Darlegungen des Sponsors abgestellt wird, werden bei letzteren Erkenntnisse mit berücksichtigt, die der zuständigen Behörde und / oder der Ethik-Kommission vorliegen.

Zu Absatz 5 Buchstabe c)

Die Anpassung der Frist ist erforderlich, um eine effektive Bewertung der klinischen Prüfung zu ermöglichen. Insbesondere bei in mehreren Mitgliedstaaten durchgeführten klinischen Prüfungen muss ausreichend Zeit für die koordinierte Bewertung nach Art. 58 bleiben. Da der Verordnungsentwurf keine spezielle Bewertungsfrist für multinationale klinische Prüfungen vorsieht, ist die generelle Bewertungsfrist in dieser Vorschrift entsprechend anzupassen.

Der Verordnungsentwurf gibt nicht vor, wann die Genehmigung zu versagen ist. Die in der Aufzählung erwähnten Voraussetzungen müssen aus Gründen des Probandenschutzes in jedem Fall zu einer Versagung der Genehmigung führen.

Zu Absatz 5a (neu)

Art. 56 sieht einen Informationsaustausch zwischen den Mitgliedstaaten vor, sofern ein Mitgliedstaat eine klinische Prüfung suspendiert oder abgebrochen oder die vorübergehende Aussetzung einer klinischen Prüfung verfügt hat. Der VO-E-MP regelt allerdings nicht, wann ein Mitgliedstaat zu derartigen Entscheidungen berechtigt ist. Das kann nur der Fall sein, wenn neue Erkenntnisse vorliegen, welche einer Genehmigung entgegenstehen würden.

Zu Absatz 6a (neu) Unterabsätze 1 und 2

Klinische Prüfungen werden gemäß Art. 50 Abs. 3 so konzeptioniert und durchgeführt, dass der Schutz der Rechte, der Sicherheit und des Wohls der an der Prüfung teilnehmenden Probanden gewährleistet ist. Zur Umsetzung dieser Ziele ist es erforderlich, die Genehmigung der Mitgliedstaaten von der nach ihrem Recht zuständigen unabhängigen und interdisziplinär besetzten Ethik-Kommission abhängig zu machen. Eine ablehnende Entscheidung der Ethik-Kommission muss zwingend dazu führen, dass eine Genehmigung für die klinische Prüfung nicht erteilt wird. Dabei muss die Ethik-Kommission von dem Sponsor und dem Prüfer sowie von – insbesondere für die Genehmigung der klinischen Prüfung oder die Zulassung von Arzneimitteln zuständigen – staatlichen Stellen unabhängig sein. Der vorgeschlagene Absatz 6a trägt diesen Zielen Rechnung, er sichert das Schutzniveau der Probanden und steht im Einklang mit international anerkannten Schutzstandards, wie sie in der Deklaration von Helsinki niedergelegt sind.

Zu Absatz 6a (neu) Unterabsatz 3

Eine EU-Verordnung kann mit der ausdrücklichen Regelung von Ethik-Kommissionen wesentlich dazu beigetragen, dass unabhängige Ethik-Kommissionen nach internationalen ethischen Standards zum Schutz der Rechte, der Sicherheit und des Wohlergehens von Studienteilnehmern auch in Ländern errichtet werden konnten, in denen das bislang nicht der Fall war. Ein Verzicht auf die Forderung nach unabhängigen Ethik-Kommissionen wird die-

sen unabhängigen Schutz von Studienteilnehmern in Drittländern und auch in mehreren Mitgliedstaaten schwächen. Das steht im Widerspruch zu dem im Erwägungsgrund 47 erklärten Ziel, klinische Prüfungen dann anzuerkennen, wenn sie außerhalb der EU im Einklang mit den internationalen Leitlinien durchgeführt werden.

Änderungsvorschlag 4

Artikel 54 (Klinische Prüfungen mit Produkten, die die CE-Kennzeichnung tragen dürfen)

<i>Vorschlag der Kommission</i>	<i>Änderungsvorschläge</i>
<p>(1) Wird eine klinische Prüfung durchgeführt, die der weitergehenden Bewertung eines gemäß Artikel 42 zum Tragen der CE-Kennzeichnung berechtigten Produkts im Rahmen der in dem ursprünglichen Konformitätsbewertungsverfahren genannten Zweckbestimmung dient, im Folgenden klinische Prüfung nach dem Inverkehrbringen“ genannt, unterrichtet der Sponsor die betroffenen Mitgliedstaaten mindestens 30 Tage vor Beginn der Prüfung falls Probanden bei der Prüfung zusätzlichen invasiven oder belastenden Verfahren unterzogen werden. Die Bestimmungen von Artikel 50 Absätze 1 bis 3, Artikel 52, Artikel 55, Artikel 56 Absatz 1, Artikel 57 Absatz 1, Artikel 57 Absatz 2 Unterabsatz 1 sowie die einschlägigen Bestimmungen des Anhangs XIV finden entsprechend Anwendung.</p>	<p>(1) Wird eine klinische Prüfung durchgeführt, die der weitergehenden Bewertung eines gemäß Artikel 42 zum Tragen der CE-Kennzeichnung berechtigten Produkts im Rahmen der in dem ursprünglichen Konformitätsbewertungsverfahren genannten Zweckbestimmung dient, im Folgenden klinische Prüfung nach dem Inverkehrbringen“ genannt, unterrichtet der Sponsor die betroffenen Mitgliedstaaten mindestens 30 Tage vor Beginn der Prüfung falls Probanden bei der Prüfung zusätzlichen invasiven oder belastenden Verfahren unterzogen werden. Die Bestimmungen von Artikel 50 Absätze 1 bis 3, Artikel 51, Artikel 52, Artikel 55, Artikel 56 Absatz 1, Artikel 57 Absatz 1, Artikel 57 Absatz 2 Unterabsatz 1, Artikel 58 sowie die einschlägigen Bestimmungen des Anhangs XIV finden entsprechend Anwendung.</p>

Begründung:

Der VO-E-MP sieht vor, dass klinische Prüfungen mit CE-gekennzeichneten Medizinprodukten, bei denen Probanden bei der Prüfung zusätzlichen invasiven oder belastenden Verfahren unterzogen werden, der zuständigen Behörde 30 Tage vor Beginn zu melden sind und ein Genehmigungsverfahren und eine Bewertung durch die Ethik-Kommission nur zu erfolgen hat, wenn das Produkt zu einem anderen als dem vom Hersteller sowie im einschlägigen Konformitätsbewertungsverfahren angegebenen Zweck verwendet werden soll. Die Unterscheidung ist sachlich nicht gerechtfertigt und knüpft zudem nicht an die Gefährlichkeit der zusätzlichen invasiven oder belastenden Verfahren an, sondern schließt klinische Prüfungen mit gefährlichen invasiven oder belastenden Verfahren wie etwa einer Liquorentnahme von der Genehmigungspflicht aus.

Zudem bleibt unklar, wieso die klinische Prüfung 30 Tage im Vorhinein anzuzeigen ist.

Offenbar ist der Hintergrund, dass die Genehmigungsbehörde die Befugnis haben soll, die Prüfung zu suspendieren. Das ergibt sich allerdings allenfalls indirekt aus der Inbezugnahme des Art. 56, nach dem über eine solche Suspendierung die anderen Mitgliedstaaten zu informieren sind. Damit bleibt unklar, welcher Maßstab an eine solche Untersagungsverfügung zu stellen ist. Zudem kann die zuständige Behörde, weil auf Anhang XIV kein Bezug genommen wird, auf keine Unterlagen zurückgreifen, um die Gefährlichkeit der klinischen Prüfung zu bewerten.

Änderungsvorschlag 5

Artikel 59a (neu) (Beaufsichtigung durch die Mitgliedstaaten)

Vorschlag der Kommission	Änderungsvorschläge
	<p><u>1. Die Mitgliedstaaten ernennen Inspektoren zur Überwachung der Einhaltung dieser Verordnung. Sie tragen dafür Sorge, dass diese Inspektoren angemessen qualifiziert und geschult sind.</u></p> <p><u>2. Inspektionen werden in der Verantwortung desjenigen Mitgliedstaats durchgeführt, in dem die Inspektion stattfindet.</u></p> <p><u>3. Beabsichtigt ein betroffener Mitgliedstaat, eine Inspektion in Bezug auf eine klinische Prüfung vorzunehmen, die in mehreren Mitgliedstaaten durchgeführt wird, unterrichtet er die anderen betroffenen Mitgliedstaaten, die Kommission und die Agentur über das EU-Portal von seiner Absicht und teilt ihnen nach der Inspektion deren Ergebnisse mit.</u></p> <p><u>4. Die Agentur koordiniert die Zusammenarbeit bei Inspektionen zwischen den Mitgliedstaaten, bei von den Mitgliedstaaten in Drittländern durchgeführten Inspektionen.</u></p> <p><u>5. Nach einer Inspektion erstellt der Mitgliedstaat, unter dessen Verantwortung die Inspektion durchgeführt wurde, einen Inspektionsbericht. Der Mitgliedstaat macht den Inspektionsbericht dem Sponsor der betreffenden klinischen Prüfung zugänglich und speist ihn über das</u></p>

	<p><u>EU-Portal in die EU-Datenbank ein.</u></p> <p><u>Bei der Übermittlung des Inspektionsberichts an den Sponsor sorgt der in Unterabsatz 1 genannte Mitgliedstaat dafür, dass die Vertraulichkeit gewahrt bleibt. Die Kommission legt die genauen Modalitäten der Inspektionsverfahren im Wege von Durchführungsrechtsakten fest.</u></p> <p><u>6. Die Kommission kann kontrollieren, ob die Mitgliedstaaten die Einhaltung dieser Verordnung ordnungsgemäß überwachen. Die Kommission kann insbesondere Inspektionen durchführen, wenn sie dies für erforderlich hält.</u></p>
--	---

Begründung:

Der Verordnungsvorschlag enthält anders als der Vorschlag der Kommission über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln [KOM (2012) 369 final] keine Regelungen über Inspektionen. Ob die Durchführung klinischer Prüfungen durch die Mitgliedstaaten überprüft wird, darf nicht ihnen überlassen bleiben. Andernfalls könnte die Entscheidung hierzu von der Bereitstellung entsprechender Haushaltsmittel abhängig sein. Zudem könnte dies dazu führen, dass klinische Prüfungen vorzugsweise in Staaten durchgeführt werden, die von einer Überwachung absehen. Der konkrete Formulierungsvorschlag ist an Art 75 und 76 des Vorschlages der Kommission über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln [KOM (2012) 369 final] angelehnt.

Änderungsvorschlag 6

Anhang XIV – Klinische Prüfungen

Vorschlag der Kommission	Änderungsvorschläge
<p>1. Ethische Erwägungen</p> <p>Jeder einzelne Schritt der klinischen Prüfung, angefangen von den ersten Überlegungen über die Notwendigkeit und Berechtigung der Studie bis hin zur Veröffentlichung der Ergebnisse, ist in Übereinstimmung mit den anerkannten ethischen Grundsätzen durchzuführen, wie zum Beispiel der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes über die ethischen Grundsätze für die medizinische</p>	<p>1. Ethische Erwägungen</p> <p>Jeder einzelne Schritt der klinischen Prüfung, angefangen von den ersten Überlegungen über die Notwendigkeit und Berechtigung der Studie bis hin zur Veröffentlichung der Ergebnisse, ist in Übereinstimmung mit den anerkannten ethischen Grundsätzen durchzuführen, wie zum Beispiel der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes über die ethischen Grundsätze für die medizinische</p>

<p>Forschung am Menschen, die vom 18. Weltärztekongress 1964 in Helsinki, Finnland, verabschiedet und zuletzt vom 59. Weltärztekongress 2008 in Seoul, Korea, abgeändert wurde.</p> <p>[...]</p> <p>3.1.3. Informationen zum Hauptprüfer und koordinierenden Prüfer, einschließlich ihrer Qualifikationen, sowie zur Prüfstelle/zu den Prüfstellen.</p> <p>3.1.4. Allgemeine Übersicht über die klinische Prüfung</p> <p>[...]</p>	<p>Forschung am Menschen, die vom 18. Weltärztekongress 1964 in Helsinki, Finnland, verabschiedet und zuletzt vom 59. Weltärztekongress 2008 in Seoul, Korea, abgeändert wurde. <u>Die näheren Voraussetzungen der Einbeziehung von Probanden in klinische Prüfungen zu regeln, obliegt den Mitgliedstaaten.</u></p> <p>[...]</p> <p>3.1.3. Informationen zum Hauptprüfer und koordinierenden Prüfer, einschließlich ihrer Qualifikationen, sowie zur Prüfstelle/zu den Prüfstellen <u>sowie Angaben zu den Verträgen zwischen Sponsor und Prüfstelle / Prüfer einschließlich Angaben zur Vergütung und Finanzierung.</u></p> <p>3.1.4. Allgemeine Übersicht über die klinische Prüfung <u>in der Landessprache jedes betroffenen Mitgliedstaates.</u></p> <p><u>3.15.a (neu) Plan für die Weiterbehandlung und medizinische Betreuung der Probanden nach Abschluss der klinischen Prüfung</u></p> <p>[...]</p>
--	---

Begründung

Zu 1.

Die Ergänzung dient der Klarstellung, dass die Mitgliedstaaten die Voraussetzungen der Einbeziehung von Personen in klinische Prüfungen festzulegen haben. Hierbei sind sie an die sich aus der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes in der Fassung von 2008 ergebenden Festlegungen im Sinne von Mindeststandards gebunden.

Zu 3.1.3.

Es entspricht dem Standard, dass die Ethik-Kommission auch Einblick in die zwischen Sponsor und Prüfstelle/Prüfer geschlossenen Verträge erhält und diese in die Bewertung des Prüfungsprotokolls einbezieht.

Zu 3.1.4.

Um eine sachgerechte Bewertung des Studienantrags zu ermöglichen, ist eine Zusammenfassung des Prüfplans in der jeweiligen Landessprache von zentraler Bedeutung.

Zu 3.15.a (neu)

Die Deklaration von Helsinki sieht vor, dass das Protokoll Vereinbarungen beschreibt, wie Versuchspersonen nach Abschluss der Studie entweder Zugang zu den Maßnahmen verschafft werden sollte, die sich in der Studie als nützlich gezeigt haben, oder wie sie eine andere angemessene Versorgung oder einen anderen angemessenen Nutzen erhalten könnten.

II. Anmerkungen zu weiteren Artikeln der Verordnungsentwürfe

a) Verordnungsvorschlag für Medizinprodukte [KOM (2012) 542]

Zu Artikel 2 der Verordnung „Definitionen“

Es sollten bei der Definition Nr. (1) „Medizinprodukt“ bezüglich „des Gerätes und der Software“ abgegrenzt werden von „Hardware und Software, welche ausschließlich zu Verwaltungszwecken im Gesundheitswesen“ eingesetzt werden. Es gibt immer wieder kostentreibende Versuche, Hardware und Software in toto zu Medizinprodukten zu machen, sobald sie im Gesundheitswesen eingesetzt werden. Dies ist angesichts des hier herrschenden Kostendruckes nicht zu verantworten. Die Bundesärztekammer bittet um Klarstellung, dass es sich hierbei nicht um Medizinprodukte im Sinne der Verordnung handelt.

Gleiches gilt für die Nr. (4) „aktives Medizinprodukt“, letzter Satz.

Zu Artikel 15 der Verordnung „Einmalprodukte und ihre Aufbereitung“

Der Versuch, durch Einfügung eines Artikels in den Verordnungsentwurf die in der Vergangenheit vielschichtig und nicht immer interessenfrei geführte Diskussion über die Möglichkeiten und Grenzen der Wiederaufbereitung von Einmalprodukten zu lösen, erscheint nicht gelungen. Das Grundproblem einer korrekten Abgrenzung zwischen förmlich für die Wiederaufbereitung zugelassenen Produkten und solchen Produkten, die nach Angaben des Herstellers dafür nicht geeignet sind, wird in keiner Weise angegangen. Vielmehr soll die Kommission selbst Kategorien oder Gruppen von Einmalprodukten festlegen können, die nach Wiederaufbereitung wiederverwendet werden dürfen. Inwieweit dies rechtlich zulässig ist, bleibt fraglich. Immerhin würden damit die den Produkten vom Hersteller zugeschriebenen Eigenschaften umdefiniert.

Ferner ist durch die Formulierung in Artikel 15 des Verordnungsentwurfs nicht ausgeschlossen, dass auch Einrichtungen im Gesundheitswesen, die eine Wiederaufbereitung von Einmalprodukten in eigener Verantwortung durchführen, in dieser Situation wie Hersteller handeln, mit sämtlichen damit verbundenen Folgen. Dies stellt eine Überregulierung dar. Statt dieser neuen Vorschrift wäre es sinnvoller, die Mitgliedstaaten der EU zu bewegen, durch Schulung und qualifizierte Überwachung die Wiederaufbereitung von Medizinprodukten insgesamt – unabhängig ob formell dafür deklariert oder als Einmalprodukt deklariert – auf den anerkannten Stand von Wissenschaft und Technik zu bringen. Im Übrigen entsteht der Eindruck, dass mit dieser Vorschrift auch ein Verbot der Wiederaufbereitung von Produkten, die

vom Hersteller als Einmalprodukte deklariert sind, durchgesetzt werden könnte. Dies würde dem Hersteller, nicht aber unbedingt dem Anwender oder gar dem Patienten nutzen.

Vorschlag der Bundesärztekammer: Streichung Artikel 15.

Änderungsvorschlag 7

Artikel 15 (Einmalprodukte und ihre Aufbereitung)

Vorschlag der Kommission	Änderungsvorschläge
(1) Eine natürliche oder juristische Person, die ein Einmalprodukt aufbereitet, damit es für eine weitere Verwendung (...).	(1) Eine natürliche oder juristische Person, die ein Einmalprodukt aufbereitet, damit es für eine weitere Verwendung (...).
(2) Aufbereitet werden dürfen nur Einmalprodukte, die gemäß dieser Verordnung oder vor (...).	(2) Aufbereitet werden dürfen nur Einmalprodukte, die gemäß dieser Verordnung oder vor (...).
(3) Einmalprodukte, die in besonders sensiblen Bereichen verwendet werden, dürfen nur auf eine Art (...).	(3) Einmalprodukte, die in besonders sensiblen Bereichen verwendet werden, dürfen nur auf eine Art (...).
(4) Die Kommission wird im Wege von Durchführungsrechtsakten eine Liste der Kategorien oder (...).	(4) Die Kommission wird im Wege von Durchführungsrechtsakten eine Liste der Kategorien oder (...).
(5) Name und Anschrift der in Absatz 1 genannten natürlichen oder juristischen Person sowie die weiteren (...).	(5) Name und Anschrift der in Absatz 1 genannten natürlichen oder juristischen Person sowie die weiteren (...).
(6) Ein Mitgliedstaat kann aus ihm eigenen Gründen des Schutzes der öffentlichen Gesundheit (...).	(6) Ein Mitgliedstaat kann aus ihm eigenen Gründen des Schutzes der öffentlichen Gesundheit (...).

b) Verordnungsvorschlag für In-vitro-Diagnostika [KOM (2012) 541]

Zu Artikel 4 Absatz 5

Anders als bei der kommerziellen Herstellung von In-vitro-Diagnostika wird Einrichtungen, soweit sie Produkte gem. Anhang 7, Klassen A, B, und C für die Verwendung in der eigenen Einrichtung herstellen, ein bestimmtes System von Qualitätsmanagement vorgeschrieben. Diese Einengung der Gestaltungsfreiheit ist nicht nachvollziehbar. Sie ist insofern auch be-

sonders kritisch, als dass sie sich über das Laboratorium, in welchem ggf. In-vitro-Diagnostika für die eigene Verwendung hergestellt werden, auf das ganze Krankenhaus entfalten könnte. Die Nennung einer spezifischen QM-Norm ist abzulehnen. Dies wird zwar abgemildert durch den Verweis, dass eine gleichwertige andere Norm auch herangezogen werden könnte. Erfahrungsgemäß entwickelt aber die Nennung konkreter Normen ihr Eigenleben, insbesondere im Rahmen der Überwachung der Einhaltung medizinproduktrechtlicher Vorschriften. Deshalb ist es dringend geboten, dass auch den Einrichtungen, die In-vitro-Diagnostika für die eigene Nutzung herstellen, derselbe Gestaltungsspielraum eingeräumt wird, wie er Laboratorien eingeräumt ist, die im Rahmen der kommerziellen Herstellung von In-vitro-Diagnostika einbezogen sind.

Anzumerken ist, dass die DIN EN ISO 15189 spezifisch für Laboratorien gestaltet wurde, die in der Routineversorgung tätig sind. Damit sind die besonderen Aspekte, die bei der Herstellung von In-vitro-Diagnostika zu beachten sind, in keiner Weise in der Norm abgebildet.

Änderungsvorschlag 8

Artikel 4 (Inverkehrbringen und Inbetriebnahme)

<i>Vorschlag der Kommission</i>	<i>Änderungsvorschläge</i>
<p>[...]</p> <p>(5) Mit Ausnahme des Artikels 59 Absatz 4 gelten die Anforderungen dieser Verordnung nicht für gemäß Anhang VII in die Klassen A, B und C eingestufte Produkte, die innerhalb einer einzigen Gesundheitseinrichtung hergestellt und verwendet werden, sofern Herstellung und Verwendung im Rahmen eines einzigen Qualitätsmanagementsystems der Gesundheitseinrichtung erfolgen und die Gesundheitseinrichtung der ISO-Norm EN ISO 15189 oder einer anderen anerkannten gleichwertigen Norm entspricht.</p> <p>Die Mitgliedstaaten können von den Gesundheitseinrichtungen verlangen, dass sie der zuständigen Behörde eine Liste der in ihrem Hoheitsgebiet hergestellten und</p>	<p>[...]</p> <p>(5) Mit Ausnahme des Artikels 59 Absatz 4 gelten die Anforderungen dieser Verordnung nicht für gemäß Anhang VII in die Klassen A, B und C eingestufte Produkte, die innerhalb einer einzigen Gesundheitseinrichtung hergestellt und verwendet werden, sofern die Herstellung und Verwendung im Rahmen eines einzigen die Gesundheitseinrichtungen ein angemessenes Qualitätsmanagementsystems der Gesundheitseinrichtung erfolgen und die Gesundheitseinrichtung der ISO-Norm EN ISO 15189 oder einer anderen entsprechend Artikel 8 Absatz 5 dieser Verordnung vorhält.</p> <p>Die Mitgliedstaaten können von den Gesundheitseinrichtungen verlangen, dass sie der zuständigen Behörde eine Liste der in ihrem Hoheitsgebiet hergestellten und</p>

<p>verwendeten Produkte vorlegen, und dürfen für die Herstellung und Verwendung der betreffenden Produkte weitere Sicherheitsauflagen festlegen. Produkte, die gemäß Anhang VII in die Klasse D eingestuft wurden, müssen den Anforderungen dieser Verordnung genügen, selbst wenn sie innerhalb einer einzigen Gesundheitseinrichtung hergestellt und verwendet werden. Die in Artikel 16 festgelegten Bestimmungen über die CE-Kennzeichnung und die in den Artikeln 21 bis 25 genannten Pflichten gelten jedoch für diese Produkte nicht.</p> <p>[...]</p>	<p>verwendeten Produkte vorlegen, und dürfen für die Herstellung und Verwendung der betreffenden Produkte weitere Sicherheitsauflagen festlegen. Produkte, die gemäß Anhang VII in die Klasse D eingestuft wurden, müssen den Anforderungen dieser Verordnung genügen, selbst wenn sie innerhalb einer einzigen Gesundheitseinrichtung hergestellt und verwendet werden. Die in Artikel 16 festgelegten Bestimmungen über die CE-Kennzeichnung und die in den Artikeln 21 bis 25 genannten Pflichten gelten jedoch für diese Produkte nicht.</p> <p>[...]</p>
---	---

Zu Anhang I, Nr. 16

Hier werden Produkte, die in Eigenanwendung des Patienten selbst genutzt werden und Produkte, die einer professionellen Anwendung bedürfen, gleichgestellt. Dies ist nicht sachgerecht, weil damit keine Unterschiede zwischen Angehörigen der Gesundheitsberufe und Laien gemacht werden. Dies kann nicht xx sein und den Patientenschutz gefährden.

Die Bundesärztekammer schlägt daher vor, hier jeweils die Worte „oder patientennahe Tests“ zu streichen und begründet dies damit, dass auch für diese Testverfahren nur Fachpersonal nach entsprechender Schulung und Unterweisung eingesetzt werden darf.

Änderungsvorschlag 9

Anhang I (Allgemeine Sicherheits- und Leistungsanforderungen)

<i>Vorschlag der Kommission</i>	<i>Änderungsvorschläge</i>
<p>[...]</p> <p>(16) Schutz vor den Risiken durch Medizinprodukte, die vom Hersteller für die Eigenanwendung oder patientennahe Tests bestimmt sind</p> <p>(16.1.) Produkte zur Eigenanwendung oder</p>	<p>[...]</p> <p>(16) Schutz vor den Risiken durch Medizinprodukte, die vom Hersteller für die Eigenanwendung oder patientennahe Tests bestimmt sind</p> <p>(16.1.) Produkte zur Eigenanwendung oder</p>

für patientennahe Tests werden so konzipiert und hergestellt, dass sie ihre Zweckbestimmung unter Berücksichtigung der Fertigkeiten und Möglichkeiten der vorgesehenen Anwender sowie der Auswirkungen der normalerweise zu erwartenden Schwankungen in der Verfahrensweise und der Umgebung der vorgesehenen Anwender bestimmungsgemäß erfüllen können. Die vom Hersteller beigefügten Angaben und Anweisungen sind für den vorgesehenen Anwender leicht verständlich und anwendbar.

(16.2.) Produkte zur Eigenanwendung oder für patientennahe Tests werden so konzipiert und hergestellt, dass

– gewährleistet ist, dass das Produkt für den vorgesehenen Anwender in allen Bedienungsphasen einfach anzuwenden ist, und

- die Gefahr einer falschen Handhabung des Produkts und gegebenenfalls der Probe sowie einer falschen Interpretation der Ergebnisse durch den vorgesehenen Anwender so gering wie möglich gehalten wird.

(16.3.) Produkte zur Eigenanwendung oder für patientennahe Tests werden, soweit dies vernünftigerweise möglich ist, mit einem Verfahren versehen, anhand dessen der vorgesehene Anwender

– kontrollieren kann, ob das Produkt bei der Anwendung bestimmungsgemäß arbeitet, und

– gewarnt wird, falls das Produkt kein gültiges Ergebnis erzielt hat.

[...]

~~für patientennahe Tests~~ werden so konzipiert und hergestellt, dass sie ihre Zweckbestimmung unter Berücksichtigung der Fertigkeiten und Möglichkeiten der vorgesehenen Anwender sowie der Auswirkungen der normalerweise zu erwartenden Schwankungen in der Verfahrensweise und der Umgebung der vorgesehenen Anwender bestimmungsgemäß erfüllen können. Die vom Hersteller beigefügten Angaben und Anweisungen sind für den vorgesehenen Anwender leicht verständlich und anwendbar.

(16.2.) Produkte zur Eigenanwendung ~~oder für patientennahe Tests~~ werden so konzipiert und hergestellt, dass

– gewährleistet ist, dass das Produkt für den vorgesehenen Anwender in allen Bedienungsphasen einfach anzuwenden ist, und

- die Gefahr einer falschen Handhabung des Produkts und gegebenenfalls der Probe sowie einer falschen Interpretation der Ergebnisse durch den vorgesehenen Anwender so gering wie möglich gehalten wird.

(16.3.) Produkte zur Eigenanwendung ~~oder für patientennahe Tests~~ werden, soweit dies vernünftigerweise möglich ist, mit einem Verfahren versehen, anhand dessen der vorgesehene Anwender

– kontrollieren kann, ob das Produkt bei der Anwendung bestimmungsgemäß arbeitet, und

– gewarnt wird, falls das Produkt kein gültiges Ergebnis erzielt hat.

[...]