



Stellungnahme der Bundesärztekammer

zu dem Vorschlag der Europäischen Kommission
für eine Verordnung des Europäischen Parlaments
und des Rates über klinischen Prüfungen mit Human-
arzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG
(KOM (2012) 369)

in Abstimmung mit der
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

und der
Ständigen Konferenz der Geschäftsführungen und der Vorsitzenden
der Ethik-Kommissionen der Landesärztekammern

Berlin, 27.08.2012

Korrespondenzadresse:

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

VORBEMERKUNG

Medizinischer Fortschritt und die Entwicklung innovativer Therapien müssen dem Schutz der Versuchspersonen vor unzumutbaren Risiken und Belastungen Rechnung tragen. Durch einen Lernprozess wurden – insbesondere seit der Mitte des 20. Jahrhunderts – Standards entwickelt und fortgeschrieben, die inzwischen weltweit anerkannt sind. Die Richtlinie 2001/20/EG verankert im europäischen Recht einen Katalog international anerkannter ethischer und wissenschaftlicher Qualitätsanforderungen im Interesse der Sicherheit, Verlässlichkeit und ethischen Vertretbarkeit klinischer Forschung am Menschen. Sie baut dabei in zentraler Weise auf dem Katalog ethischer Grundsätze für die Forschung am Menschen auf, der in der Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki niedergelegt ist. Auch berücksichtigt sie beispielsweise die auf diesen Grundsätzen aufbauenden Leitlinien für die gute klinische Praxis der Internationalen Konferenz zur Angleichung der technischen Anforderungen an die Zulassung von Humanarzneimitteln (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, „ICH“).

Der vorliegende Vorschlag der Europäischen Kommission für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (nachfolgend: VO-E) sieht eine grundlegende Neuregelung vor. Diese soll – so das erklärte Ziel – die mit der Richtlinie 2001/20/EG eingeführten Verfahren vor allem schneller, einfacher und kostengünstiger machen und so die Attraktivität der EU als Standort für klinische Forschung steigern. Diesen Zielen ist zuzustimmen, denn sie helfen, den Bürgern der EU Zugang zu innovativen Therapien zu verschaffen. Prinzipiell wird die Harmonisierung von Rechtsnormen begrüßt, da einheitliche Normen die Voraussetzung für einheitliches mitgliedstaatliches Verhalten sind, eine Garantie hierfür gibt es nicht. Deshalb bleiben nach wie vor die Mechanismen, die die Verständigung der Mitgliedstaaten über die Auslegung von einheitlichen Normen gewährleisten, von erheblicher Relevanz. Von entscheidender Bedeutung bei der Harmonisierung ist, dass das erreichte Schutzniveau an Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Arzneimittelprüfung und der Patientensicherheit erhalten bleibt.

In der konkreten Umsetzung wird der Verordnungsentwurf zentralen ethischen Prinzipien und ärztlichen Überzeugungen nicht mehr gerecht:

1) Zu den international anerkannten ethischen Kernüberzeugungen im Bereich der Forschung am Menschen zählt die Forderung nach **Vertretbarkeit** angesichts von Nutzen und Risiken (vgl. Deklaration von Helsinki, Rev. 2008, Ziffer 21; im gleichen Sinne auch Art. 28 Abs. 1 lit. a) des vorliegenden Verordnungsentwurfs).

Nach Erwägungsgrund 12 des Vorschlags sollen bei der Genehmigung von Anträgen auf klinische Prüfung nicht nur Fragen, die nationaler Natur sind, sondern auch ethische Gesichtspunkte nicht von allen betroffenen Mitgliedstaaten gemeinsam bewertet werden.

Dieser Grundsatz ist für die Entwicklung harmonisierter Verfahrensweisen für die Genehmigung klinischer Prüfungen von zentraler Bedeutung.

Im Interesse eines zügigen und schlanken Verfahrens wird die Bewertung der Frage, ob die Durchführung der klinischen Prüfung in Abwägung des erwarteten Nutzens mit den vorhersehbaren Risiken und Nachteile *vertretbar* ist, allerdings der zuständigen Stelle eines einzelnen Mitgliedstaates zugewiesen (Art. 6 Abs. 3 i. V. m. Abs. 1). Die Kommission verkennt (z. B. in ihren Ausführungen in Abschnitt 3.2 der Begründung, S. 5, und bei der Diskussion ihrer Regelungskompetenz, S. 14/15), dass damit **die Kernfrage der ethischen Bewertung einer klinischen Prüfung der Entscheidungskompetenz der betroffenen Mitgliedstaaten entzogen** wird.

- a) Die Mitwirkungsrechte der betroffenen Mitgliedstaaten bei dieser Bewertungsentscheidung sind auf das Recht reduziert, dem berichterstattenden Mitgliedsstaat „Anmerkungen“ zu übermitteln, die dieser „gebührend“ zu „berücksichtigen“ hat; nach der – innerhalb kürzester Fristen zu treffenden – Bewertung durch den berichterstattenden Mitgliedstaat sind weitere Anmerkungen ausgeschlossen.
- b) Die Bewertung der Vertretbarkeit durch den berichterstattenden Mitgliedstaat ist für alle betroffenen Mitgliedstaaten grundsätzlich bindend (Art. 8 Abs. 2 UAbs. 1, Art. 14 Abs. 4 UAbs. 1, Art. 19 Abs. 2 UAbs. 1, Art. 23 Abs. 2 UAbs. 1). Eine Abweichung ist den betroffenen Mitgliedstaaten nur unter den sehr engen Voraussetzungen des Art. 8 Abs. 2 UAbs. 2 möglich und kann insbesondere nicht auf eine eigene, abweichende Bewertung der Frage der Vertretbarkeit gestützt werden.

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; ICH-GCP Ziffer 2.6). Im Einklang damit verlangt die Richtlinie 2001/20/EG:

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 Entwurf einer künftigen Verordnung verzichtet dagegen darauf, eine eigenständige Prüfung durch eine unabhängige Ethik-Kommission vorzusehen. **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 9 des VO-E 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 sowie Ziffer 1.27 und Kapitel 3 der ICH-GCP).

- a) Anders als Art. 9 Abs. 1 UAbs. 2 der Richtlinie 2001/20/EG trennt der Verordnungsentwurf nicht mehr zwischen der unabhängigen Ethik-Kommission und der zuständigen Behörde

des Mitgliedsstaates. Die Kommission geht davon aus, es genüge, den Mitgliedstaaten die Bestimmung der zuständigen Stellen den Mitgliedstaaten 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 weisungsabhängige Eingliederung in eine staatliche Stelle. Zu diesen Grundsätzen sollte sich die Verordnung bekennen.

- b) Eine adäquate Bewertung der Risiken und Belastungen für Studienteilnehmer sowie des klinischen und wissenschaftlichen Nutzens der klinischen Prüfung kann nach der 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.
- c) Die Richtlinie 2001/20/EG hat mit der ausdrücklichen Regelung von Ethik-Kommissionen (Art. 6) 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 diesen unabhängigen Schutz von Studienteilnehmern in Drittländern und auch in mehreren Mitgliedstaaten schwächen. Das steht im Widerspruch zu dem erklärten Ziel, die Einhaltung der guten klinischen Praxis innerhalb der EU wie auch in Drittländern zu sichern.
- d) Einen effektiven Schutz der Studienteilnehmer kann die Ethik-Kommission nur gewährleisten, wenn sie (a) auch zu dem Studienprotokoll selbst Stellung nehmen kann, wie es die Deklaration von Helsinki verlangt, und (b) eine ablehnende Entscheidung der Ethik-Kommission zwingend dazu führt, dass eine Genehmigung für die klinische Prüfung nicht erteilt wird.

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). Der vorliegende Entwurf für eine Verordnung selbst formuliert:

„Die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Probanden haben Vorrang vor den Interessen von Wissenschaft und Gesellschaft.“ (Art. 28 Abs. 2)

Diesem Prinzip wird der vorliegende Verordnungsentwurf bei genauer Betrachtung 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 den gleichen Erwägungen hat die Bundesrepublik Deutschland jedenfalls 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.

Gegenüber den Bestimmungen der Richtlinie 2001/20/EG und den in Deutschland geltenden Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes **reduziert der Verordnungsentwurf den Schutz vor fremdnütziger Forschung insbesondere bei Minderjährigen und Notfallpatienten** (Art. 31, Art. 32). Wegen der Rechtsform der Verordnung wird es dem Mitgliedstaaten nicht möglich sein, hier im Einzelfall ein höheres Schutzniveau vorzusehen.

Die Bundesärztekammer beobachtet mit Sorge, wie die Bedeutung eines individuellen Nutzens und der individuellen Einwilligung gerade bei besonders vulnerablen Gruppen gegenüber kollektiven Interessen zurücktritt.

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 Nutzen-Risiko-Bewertung durch
 - eine ausreichende Konsultationsfrist, vor deren Ablauf der berichterstattende Mitgliedstaat nicht entscheiden darf,
 - eine Pflicht des berichterstattenden Mitgliedstaates, eingegangene Anmerkungen zu dokumentieren und ggf. zu begründen, warum er von den Hinweisen eines betroffenen Mitgliedstaates abweicht,
 - eine Erweiterung der *opt out*-Möglichkeiten für betroffene Mitgliedstaaten auf Bedenken hinsichtlich der ärztlichen Vertretbarkeit;
- Ausdrückliche Einbindung unabhängiger Ethik-Kommissionen im Sinne der Deklaration von Helsinki und der ICH-GCP in sowohl Teil I als auch Teil II der Bewertung;
- Sicherstellung, dass eine ablehnende Entscheidung der Ethik-Kommission zu einer Versagung der Genehmigung führt;
- Öffnungsklausel für die Einführung höherer Schutzstandards für vulnerable Gruppen durch die Mitgliedstaaten.

Änderungsvorschlag 1

Erwägungsgrund 1

| <i>Vorschlag der Kommission</i> | <i>Änderungsvorschläge</i> |
|--|---|
| (1) Bei klinischen Prüfungen sollten die Sicherheit und Rechte der Probanden geschützt werden, und die in ihrem Rahmen gewonnenen Daten sollten zuverlässig und solide sein. | (1) Bei klinischen Prüfungen sollten die Sicherheit, die und Rechte und das Wohl- <u>ergehen</u> der Probanden geschützt werden, und die in ihrem Rahmen gewonnenen Daten sollten zuverlässig und solide sein. |

Begründung

Angleichung an Ziffer 6 der Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki (Seoul 2008) sowie Art. 1 Abs. 2 und Art. 2k) der Richtlinie 2001/20/EG.

Änderungsvorschlag 2

Erwägungsgrund 2

| <i>Vorschlag der Kommission</i> | <i>Änderungsvorschläge</i> |
|---|---|
| (2) Damit auf unabhängige Weise kontrolliert werden kann, ob diese Grundsätze eingehalten werden, sollten klinische Prüfungen genehmigungspflichtig sein. | (2) Damit auf unabhängige Weise kontrolliert werden kann, ob diese Grundsätze eingehalten werden, sollten klinische Prüfungen genehmigungspflichtig <u>sowie vor ihrem Beginn durch eine Ethik-Kommission zustimmend bewertet worden</u> sein. |

Begründung

Diese Ergänzung entspricht Artikel 9 Abs. 1 der Richtlinie 2001/20/EG und verankert die nach Art. 15 der Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki (Seoul, 2008) sowie nach ICH-GCP Ziffer 2.6 erforderliche vorherige Zustimmung einer Forschungsethik-Kommission zu dem Studienprotokoll in den Erwägungsgründen des VO-E.

Änderungsvorschlag 3

Erwägungsgrund 37

| <i>Vorschlag der Kommission</i> | <i>Änderungsvorschläge</i> |
|---|--|
| (37) Die im Rahmen der klinischen Prüfung gewonnenen Ergebnisse sollten so aufgezeichnet, behandelt und aufbewahrt werden, dass dadurch Sicherheit und Rechte der Probanden sowie Zuverlässigkeit und Solidität der im Rahmen der klinischen Prüfung gewonnenen Daten gewahrt bleiben und eine akkurate Berichterstattung und Auslegung sowie eine wirksame Überwachung durch den Sponsor und wirksame Inspektionen durch die Mitgliedstaaten oder die Kommission möglich sind. | (37) Die im Rahmen der klinischen Prüfung gewonnenen Ergebnisse sollten so aufgezeichnet, behandelt und aufbewahrt werden, dass dadurch Sicherheit, die und Rechte <u>und das Wohlergehen</u> der Probanden sowie Zuverlässigkeit und Solidität der im Rahmen der klinischen Prüfung gewonnenen Daten gewahrt bleiben und eine akkurate Berichterstattung und Auslegung sowie eine wirksame Überwachung durch den Sponsor und wirksame Inspektionen durch die Mitgliedstaaten oder die Kommission möglich sind. |

Begründung

Angleichung an die Anforderungen an die gute klinische Praxis nach Artikel 1 Abs. 2 sowie an die Aufgaben der Ethik-Kommission nach Art. 2k) der Richtlinie 2001/20/EG.

Änderungsvorschlag 4

Erwägungsgrund 66

| <i>Vorschlag der Kommission</i> | <i>Änderungsvorschläge</i> |
|---|---|
| (66) Da die Ziele dieser Verordnung, nämlich die Gewährleistung der Zuverlässigkeit und Solidität der Daten aus klinischen Prüfungen bei gleichzeitiger Garantie der Sicherheit und Rechte der Probanden in der gesamten EU, auf Ebene der Mitgliedstaaten nicht ausreichend verwirklicht werden können und daher wegen des Umfangs der Maßnahme besser auf EU-Ebene zu verwirklichen sind, kann die EU im Einklang mit dem in Artikel 5 des Vertrags über die Europäische Union niedergelegten Subsidiaritätsprinzip tätig werden. Entsprechend dem in demselben Artikel genannten Grundsatz der Verhältnismäßigkeit geht diese Verordnung nicht über das für die Erreichung dieser Ziele erforderliche Maß hinaus – | (66) Da die Ziele dieser Verordnung, nämlich die Gewährleistung der Zuverlässigkeit und Solidität der Daten aus klinischen Prüfungen bei gleichzeitiger Garantie der Sicherheit, der-und Rechte <u>und des Wohlergehens</u> der Probanden in der gesamten EU, auf Ebene der Mitgliedstaaten nicht ausreichend verwirklicht werden können und daher wegen des Umfangs der Maßnahme besser auf EU-Ebene zu verwirklichen sind, kann die EU im Einklang mit dem in Artikel 5 des Vertrags über die Europäische Union niedergelegten Subsidiaritätsprinzip tätig werden. Entsprechend dem in demselben Artikel genannten Grundsatz der Verhältnismäßigkeit geht diese Verordnung nicht über das für die Erreichung dieser Ziele erforderliche Maß hinaus – |

Begründung

Angleichung an Ziffer 6 der Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki (Seoul 2008) sowie Art. 1 Abs. 2 und Art. 2k) der Richtlinie 2001/20/EG.

Änderungsvorschlag 5

Artikel 2 (Definitionen)

| Vorschlag der Kommission | Änderungsvorschläge |
|---|---|
| <p>(1) „klinische Studie“ jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist,</p> <p>a) die klinischen, pharmakologischen oder sonstigen pharmakodynamischen Wirkungen eines oder mehrerer Arzneimittel festzustellen oder zu bestätigen,</p> <p>b) die Nebenwirkungen eines oder mehrerer Arzneimittel festzustellen oder</p> <p>c) die Absorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung eines oder mehrerer Arzneimittel zu untersuchen, mit dem Ziel, sich von deren Unbedenklichkeit und Wirksamkeit zu überzeugen.</p> <p>[...]</p> <p>(3) „minimalinterventionelle klinische Prüfung“ eine klinische Prüfung, die folgende Bedingungen erfüllt:</p> <p>a) Die Prüfpräparate sind zugelassen;</p> <p>b) die Prüfpräparate sollen dem Prüfplan der klinischen Prüfung zufolge gemäß der im betroffenen Mitgliedstaat geltenden Zulassung verwendet werden oder werden in einem der betroffenen Mitgliedstaaten als Standardbehandlung verwendet;</p> <p>c) die zusätzlichen diagnostischen oder Überwachungsverfahren stellen im Vergleich zur normalen klinischen Praxis in dem betroffenen Mitgliedstaat nur ein geringfügiges zusätzliches Risiko bzw. eine geringfügige zusätzliche Belastung für die Sicherheit der Probanden dar.</p> <p>(4) „nichtinterventionelle Studie“ eine klinische Studie, die keine klinische Prüfung ist.</p> <p>[...]</p> <p>(6) „normale klinische Praxis“ die üblicherweise zur Behandlung, Verhütung oder Diagnose einer Krankheit oder Gesundheitsstörung angewandte Behandlung.</p> <p>[...]</p> <p>(8) „Hilfspräparat“ ein in einer klinischen Prüfung eingesetztes Arzneimittel, das jedoch nicht als Prüfpräparat verwendet wird.</p> <p>[...]</p> | <p>(1) „klinische Studie“ jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist,</p> <p>a) die klinischen, pharmakologischen oder sonstigen pharmakodynamischen Wirkungen eines oder mehrerer Arzneimittel festzustellen oder zu bestätigen,</p> <p>b) die Nebenwirkungen eines oder mehrerer Arzneimittel festzustellen oder</p> <p>c) die Absorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung eines oder mehrerer Arzneimittel zu untersuchen, mit dem Ziel, sich von deren Unbedenklichkeit und/oder Wirksamkeit zu überzeugen.</p> <p>[...]</p> <p>(3) „minimalinterventionelle klinische Prüfung“ eine klinische Prüfung, die folgende Bedingungen erfüllt:</p> <p>a) Die Prüfpräparate sind zugelassen;</p> <p>b) die Prüfpräparate sollen dem Prüfplan der klinischen Prüfung zufolge gemäß der im betroffenen Mitgliedstaat geltenden Zulassung verwendet werden—oder werden in einem der betroffenen Mitgliedstaaten als Standardbehandlung verwendet;</p> <p>c) die zusätzlichen diagnostischen oder Überwachungsverfahren stellen im Vergleich zur normalen klinischen Praxis in dem betroffenen Mitgliedstaat nur ein geringfügiges zusätzliches Risiko bzw. eine geringfügige zusätzliche Belastung für die Sicherheit der Probanden dar.</p> <p>(4) „nichtinterventionelle Studie“ eine klinische Studie, die keine klinische Prüfung ist.</p> <p>[...]</p> <p>(6) „normale klinische Praxis“ die üblicherweise zur Behandlung, Verhütung oder Diagnose einer Krankheit oder Gesundheitsstörung angewandte Behandlung.</p> <p>[...]</p> <p>(8) „Hilfspräparat“ ein in einer klinischen Prüfung eingesetztes <u>zugelassenes</u> Arzneimittel, das jedoch nicht als Prüfpräparat verwendet wird.</p> <p>[...]</p> |

(12) „wesentliche Änderung“ jede Änderung irgendeines Aspekts der klinischen Prüfung, die nach Mitteilung der in den Artikeln 8, 14, 19, 20 und 23 genannten Entscheidung vorgenommen wird und die vermutlich wesentliche Auswirkungen auf die Sicherheit oder Rechte der Probanden oder auf die Zuverlässigkeit und Solidität der im Rahmen der klinischen Prüfung gewonnenen Daten nach sich ziehen wird.

(13) „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.

[...]

(15) „Proband“ eine Person, die entweder als Empfänger des Prüfpräparats oder als Mitglied einer Kontrollgruppe an einer klinischen Prüfung teilnimmt.

(16) „Minderjähriger“ eine Person, die gemäß den nationalen Rechtsvorschriften des betroffenen Mitgliedstaats noch nicht alt genug ist, um eine Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen.

(12) „wesentliche Änderung“ jede Änderung irgendeines Aspekts der klinischen Prüfung, die nach Mitteilung der in den Artikeln 8, 14, 19, 20 und 23 genannten Entscheidung vorgenommen wird und die vermutlich wesentliche Auswirkungen auf die Sicherheit, die oder Rechte oder das Wohlergehen der Probanden oder auf die Zuverlässigkeit und Solidität der im Rahmen der klinischen Prüfung gewonnenen Daten nach sich ziehen wird.

(13) „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 einer klinischen Prüfung übernimmt.

[...]

(15) „Proband Prüfungsteilnehmer“ eine Person, die entweder als Empfänger des Prüfpräparats oder als Mitglied einer Kontrollgruppe an einer klinischen Prüfung teilnimmt.

(16) „Minderjähriger“ eine Person, die gemäß den nationalen Rechtsvorschriften als minderjährig gilt des betroffenen Mitgliedstaats noch nicht alt genug ist, um eine Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen.

Begründung

zu Unterabsatz 1) Angleichung an Art. 2 lit. a) der RL 2001/20/EG. Andernfalls wären Phase-I-Studien, die neben der Unbedenklichkeit nicht zugleich auch die Wirksamkeit untersuchen, von der Definition der klinischen Studie ausgeschlossen.

zu Unterabsatz 2) Diese Definition ist nicht vertretbar, da sie die Durchführung einer minimalinterventionellen klinischen Prüfung mit nicht zugelassenen Prüfpräparaten in einem Mitgliedstaat erlaubt, wenn diese in einem anderen Mitgliedstaat als Standardbehandlung verwendet werden. Die Sicherheitsanforderungen für minimalinterventionelle klinische Prüfungen würden sonst gesenkt. Zusätzlich besteht mit der Regelung die Möglichkeit, Prüfpräparate im Off-Label-Use auf Kosten gesetzlicher Systeme der Krankenversicherung zu überprüfen. Die Standardbehandlungen in den Mitgliedstaaten können voneinander zudem abweichen, so dass auf Grund eines unpräzisen Begriffs Interpretationsunsicherheiten und eine Veränderung des Prüfmaßstabs entstehen können. Nur die Zulassung gewährleistet das Vorliegen valider Daten zu dem Arzneimittel, daher sollte die Zulassung eines Arzneimittels Voraussetzung für seine Verwendung im Rahmen einer minimalinterventionellen klinischen Prüfung sein.

Hinweis zu Unterabsatz 4) Die Definition der „nichtinterventionellen Studie“ hebt den Status der Anwendungsbeobachtung zusätzlich.

Hinweis zu Unterabsatz 6) *Es ist auf den Standard der Behandlung entsprechend dem aktuellen Stand der Wissenschaft abzustellen, nicht auf die Üblichkeit. Die Definition sollte präzisiert werden.*

zu Unterabsatz 8) Aus Gründen der Patientensicherheit sollten nur zugelassene Arzneimittel als Hilfspräparat eingesetzt werden. Das ist auch deshalb sachgerecht, weil nach Artikel 43 VO-E die Sicherheitsberichterstattung für Hilfspräparate den Regeln für zugelassene Arzneimittel folgt.

zu Unterabsatz 12) *Angleichung an Ziffer 6 der Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki (Seoul 2008) sowie Artikel 1 Abs. 2 und Art. 2k) der Richtlinie 2001/20/EG.*

zu Unterabsatz 13) Die Ergänzung der Verantwortung des Sponsors für die Durchführung der Studie ist auf Grund der in Anhang I Nr. 13 des VO-E neu aufgenommenen Definition des Endes der klinischen Prüfung erforderlich. Gilt die Studie üblicherweise nach der letzten Visite des letzten Prüfungsteilnehmers als beendet, fehlt sonst der Verweis auf die Verantwortung des Sponsors für weiterhin bestehende Aufgaben, z. B. die Aufbewahrung der Unterlagen oder die nach Art. 34 Abs.3 VO-E erforderliche Einreichung einer Zusammenfassung der Ergebnisse der klinischen Prüfung bei der EU-Datenbank. Die Ergänzung des Verweises auf die Verantwortung des Sponsors für die Finanzierung entspricht der Definition nach Artikel 2e) der Richtlinie 2001/20/EG.

zu Unterabsatz 15) Der für die identische Definition auch in der Richtlinie 2001/20/EG verwendete Begriff „Prüfungsteilnehmer“ (englisch: „subject“) sollte als geeigneter Oberbegriff für gesunde Freiwillige („Probanden“) und Patienten als mögliche Studienteilnehmer verwendet werden. Wo erforderlich, sind die begrifflichen Differenzierungen anzuwenden, z. B. im Hinblick auf den therapeutischen Nutzen durch die Teilnahme eines Patienten an einer klinischen Prüfung. Der VO-E sollte entsprechend angepasst werden.

zu Unterabsatz 16) Die Definition der Minderjährigkeit soll gemäß Erwägungsgrund 22 des VO-E den Mitgliedstaaten überlassen sein und beruht nicht notwendigerweise auf dem Kriterium der Einwilligungsfähigkeit. Die vorgeschlagene Formulierung trägt der Differenzierung zwischen Minderjährigkeit und Nichteinwilligungsfähigkeit besser Rechnung.

Änderungsvorschlag 6

Artikel 4 (Vorherige Genehmigung)

| <i>Vorschlag der Kommission</i> | <i>Änderungsvorschläge</i> |
|--|---|
| <p>Für klinische Prüfungen ist eine Genehmigung gemäß diesem Kapitel einzuholen.</p> | <p>Für klinische Prüfungen ist eine Genehmigung gemäß diesem Kapitel einzuholen.</p> <p>Artikel 4a (neu)</p> <p><u>Ethik-Kommission</u></p> <p><u>(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 in Kapitel V, Artikel 46, Artikel 47 und Kapitel XII definierten Anforderungen.</u></p> <p><u>(2) Die Ethik-Kommission sollte die Rechte, die Sicherheit und das Wohl aller Prüfungsteilnehmer schützen. 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 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>(3) Die Mitgliedstaaten ergreifen die erforderlichen Maßnahmen, um Ethik-Kommissionen einzurichten und ihnen die Arbeit zu ermöglichen.</u></p> |

Begründung

Zu Artikel 4a (neu) Absatz 1 und 2

Die Sicherheit, die Rechte und das Wohl der Prüfungsteilnehmer haben gemäß Art. 28 Abs. 2 des VO-E Vorrang vor den Interessen von Wissenschaft und Gesellschaft. 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 4a trägt diesen Zielen Rechnung, er sichert das auch in der Richtlinie 2001/20/EG vorgesehene Schutzniveau der Prüfungsteilnehmer und steht im Einklang mit international anerkannten Schutzstandards, wie sie in der Deklaration von Helsinki sowie der ICH-GCP niedergelegt sind.

Zu Artikel 4a (neu) Absatz 3

Die Richtlinie 2001/20/EG hat mit der ausdrücklichen Regelung von Ethik-Kommissionen (Art. 6) 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 diesen unabhängigen Schutz von Studienteilnehmern in Drittländern und auch in mehreren Mitgliedstaaten schwächen. Das steht im Widerspruch zu dem erklärten Ziel, die Einhaltung der guten klinischen Praxis innerhalb der EU wie auch in Drittländern zu sichern. Art. 6 Abs. 1 der Richtlinie 2001/20/EG sollte daher im VO-E übernommen werden.

Änderungsvorschlag 7

Artikel 5 (Einreichung eines Antrags)

| <i>Vorschlag der Kommission</i> | <i>Änderungsvorschläge</i> |
|---|---|
| <p>1. Um eine Genehmigung zu erhalten, übermittelt der Sponsor den voraussichtlich betroffenen Mitgliedstaaten über das in Artikel 77 genannten Portal (nachstehend „EU-Portal“) ein Antragsdossier. Der Sponsor schlägt einen der betroffenen Mitgliedstaaten als berichterstattenden Mitgliedstaat vor. Wünscht der vorgeschlagene Mitgliedstaat diese Aufgabe nicht zu übernehmen, einigt er sich mit einem anderen betroffenen Mitgliedstaat darauf, dass dieser die Aufgabe übernimmt. Erklärt sich keiner der betroffenen Mitgliedstaaten bereit, als berichterstattender Mitgliedstaat tätig zu werden, übernimmt der ursprünglich vorgeschlagene Mitgliedstaat diese Aufgabe.</p> <p>2. Innerhalb von sechs Tagen nach Einreichung des Antragsdossiers teilt der für die Rolle des berichterstattenden Mitgliedstaats vorgeschlagene Mitgliedstaat dem Sponsor über das EU-Portal Folgendes mit: (a) Ob er der berichterstattende Mitgliedstaat ist oder ob ein anderer betroffener Mitgliedstaat diese Aufgabe übernommen hat; (b) ob die klinische Prüfung in den Geltungsbereich dieser Verordnung fällt; (c) ob der Antrag gemäß Anhang I vollständig ist; (d) ob es sich tatsächlich um eine minimalinterventionelle klinische Prüfung handelt, falls der Sponsor dies geltend gemacht hat.</p> <p>3. Übermittelt der für die Rolle des berichterstattenden Mitgliedstaats vorgeschlagene Mitgliedstaat dem Sponsor nicht innerhalb von sechs Tagen die in Absatz 2 genannten Informationen, so gilt die beantragte klinische Prüfung als in den Geltungsbereich dieser Verordnung fallend, der Antrag als vollständig, die klinische Prüfung als minimalinterventionell, sofern vom Sponsor geltend gemacht, und der für die Rolle des berichterstattenden Mitgliedstaats vorgeschlagene Mitgliedstaat übernimmt diese Aufgabe.</p> | <p>1. Um eine Genehmigung zu erhalten, übermittelt der Sponsor den voraussichtlich betroffenen Mitgliedstaaten über das in Artikel 77 genannten Portal (nachstehend „EU-Portal“) ein Antragsdossier. Der Sponsor schlägt einen der Die betroffenen Mitgliedstaaten legen den als berichterstattenden Mitgliedstaat nach einem festgelegten Verfahren festvor. Wünscht der vorgeschlagene Mitgliedstaat diese Aufgabe nicht zu übernehmen, einigt er sich mit einem anderen betroffenen Mitgliedstaat darauf, dass dieser die Aufgabe übernimmt. Erklärt sich keiner der betroffenen Mitgliedstaaten bereit, als berichterstattender Mitgliedstaat tätig zu werden, übernimmt der ursprünglich vorgeschlagene Mitgliedstaat diese Aufgabe.</p> <p>2. Innerhalb von sechs 14 Tagen nach Einreichung des Antragsdossiers teilt der für die Rolle des berichterstattenden Mitgliedstaats vorgeschlagene Mitgliedstaat dem Sponsor über das EU-Portal Folgendes mit: (a) Ob er der berichterstattende Mitgliedstaat ist oder ob ein anderer betroffener Mitgliedstaat diese Aufgabe übernommen hat; (b) ob die klinische Prüfung in den Geltungsbereich dieser Verordnung fällt; (c) ob der Antrag gemäß Anhang I vollständig ist; (d) ob es sich tatsächlich um eine minimalinterventionelle klinische Prüfung handelt, falls der Sponsor dies geltend gemacht hat.</p> <p>3. Übermittelt der für die Rolle des berichterstattenden Mitgliedstaats vorgeschlagene Mitgliedstaat dem Sponsor nicht innerhalb von sechs 14 Tagen die in Absatz 2 genannten Informationen, so gilt die beantragte klinische Prüfung als in den Geltungsbereich dieser Verordnung fallend, der Antrag als vollständig, die klinische Prüfung als minimalinterventionell, sofern vom Sponsor geltend gemacht, und der für die Rolle des berichterstattenden Mitgliedstaats vorgeschlagene Mitgliedstaat übernimmt diese Aufgabe.</p> |

4. Stellt der für die Rolle des berichterstattenden Mitgliedstaats vorgeschlagene Mitgliedstaat fest, dass der Antrag unvollständig ist, die beantragte klinische Prüfung nicht in den Geltungsbereich dieser Verordnung fällt oder dass es sich bei der klinischen Prüfung nicht, wie vom Sponsor geltend gemacht, um eine minimalinterventionelle klinische Prüfung handelt, so teilt er dies dem Sponsor über das EU-Portal mit und setzt ihm eine Frist von höchstens sechs Tagen zur Stellungnahme oder Ergänzung des Antrags über das EU-Portal.

Gibt der Sponsor innerhalb der in Unterabsatz 1 genannten Frist keine Stellungnahme ab bzw. ergänzt er den Antrag nicht innerhalb dieser Frist, gilt der Antrag als zurückgezogen.

Übermittelt der für die Rolle des berichterstattenden Mitgliedstaats vorgeschlagene Mitgliedstaat dem Sponsor nicht innerhalb von drei Tagen nach Eingang der Stellungnahme bzw. des vollständigen Antrags die in Absatz 2 Buchstaben a bis d genannten Informationen, so gilt der Antrag als vollständig, die beantragte klinische Prüfung als in den Geltungsbereich dieser Verordnung fallend, die klinische Prüfung als minimalinterventionell, sofern vom Sponsor geltend gemacht, und der für die Rolle des berichterstattenden Mitgliedstaats vorgeschlagene Mitgliedstaat übernimmt diese Aufgabe.

5. Für die Zwecke dieses Kapitels gilt das Datum, an dem dem Sponsor die in Absatz 2 genannten Informationen übermittelt wurden, als Datum der Validierung des Antrags. Werden dem Sponsor keine Informationen übermittelt, gilt der letzte Tag der in Absatz 2 bzw. 4 genannten Frist als Datum der Validierung des Antrags.

4. Stellt der für die Rolle des berichterstattenden Mitgliedstaats vorgeschlagene Mitgliedstaat fest, dass der Antrag unvollständig ist, die beantragte klinische Prüfung nicht in den Geltungsbereich dieser Verordnung fällt oder dass es sich bei der klinischen Prüfung nicht, wie vom Sponsor geltend gemacht, um eine minimalinterventionelle klinische Prüfung handelt, so teilt er dies dem Sponsor über das EU-Portal mit und setzt ihm eine Frist von höchstens sechs Tagen zur Stellungnahme oder Ergänzung des Antrags über das EU-Portal.

Gibt der Sponsor innerhalb der in Unterabsatz 1 genannten Frist keine Stellungnahme ab bzw. ergänzt er den Antrag nicht innerhalb dieser Frist, gilt der Antrag als zurückgezogen.

Übermittelt der für die Rolle des berichterstattenden Mitgliedstaats vorgeschlagene Mitgliedstaat dem Sponsor nicht innerhalb von dreizeben Tagen nach Eingang der Stellungnahme bzw. des vollständigen Antrags die in Absatz 2 Buchstaben a bis d genannten Informationen, so gilt der Antrag als vollständig, die beantragte klinische Prüfung als in den Geltungsbereich dieser Verordnung fallend, die klinische Prüfung als minimalinterventionell, sofern vom Sponsor geltend gemacht, und der für die Rolle des berichterstattenden Mitgliedstaats vorgeschlagene Mitgliedstaat übernimmt diese Aufgabe.

5. Für die Zwecke dieses Kapitels gilt das Datum, an dem dem Sponsor die in Absatz 2 genannten Informationen übermittelt wurden, als Datum des Validierung des Antrags. Werden dem Sponsor keine Informationen übermittelt, gilt der letzte Tag der in Absatz 2 bzw. 4 genannten Frist als Datum der Validierung des Antrags.

Begründung

Zu Absatz 1)

Ein Wahlrecht für den Sponsor birgt die Gefahr, dass der Sponsor einen berichterstattenden Mitgliedstaat wählt, von dem er sich eine besonders günstige Entscheidung erhofft („forum shopping“).

Es sollte ein nachvollziehbares, transparentes Verfahren zur Festlegung des berichterstattenden Mitgliedstaats festgelegt werden, z. B. anhand eines Geschäftsverteilungsplans, der den zuständigen berichterstattenden Mitgliedstaat im Vorhinein festlegt, oder anhand der vorgesehenen Anzahl der Prüfungsteilnehmer oder Prüfzentren in dem Mitgliedstaat. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund der mit der vorgesehenen Erstellung von Teil I des Bewertungsberichts verbundenen Konzentration des Verfahrensablaufs auf den berichterstattenden Mitgliedstaat erforderlich und wäre auch für die Akzeptanz der geplanten Prüfung in dem betroffenen Mitgliedstaat von Vorteil.

Ein Mitgliedstaat sollte die Berichterstattung ablehnen, wenn die Zahl der einzuschließenden Prüfungsteilnehmer in seinem Hoheitsgebiet deutlich unter der in anderen betroffenen Mitgliedstaaten liegt.

Nach den Erfahrungen in der Vergangenheit kann sich die Einführung solcher Portale verzögern und sie können auf Grund von Schwierigkeiten in der Bedienung (ggf. kostenpflichtige) Trainingsmaßnahmen erforderlich machen. Es wäre daher sinnvoll, insbesondere für IITs, die in nur einem Mitgliedstaat durchgeführt werden sollen, Ausnahmen von den geplanten Einreichungsmodalitäten vorzusehen. Ansprechpartner in der jeweiligen Landessprache sollten verfügbar sein.

Zu Absatz 2 und 3

Eine Entscheidung über die Frage, ob eine Prüfung minimalinterventionell ist, kann eine materielle Prüfung voraussetzen, die innerhalb von sechs Tagen nicht abgeschlossen werden kann. Nach Art. 2 Abs. 3 VO-E müssen beispielsweise der Inhalt der Zulassung und die Standardbehandlung in betroffenen Mitgliedstaaten ermittelt und der Grad des Risikos und der Belastung für Prüfungsteilnehmer bewertet werden. Diese Prüfung ist komplex, beispielsweise im Fall onkologischer Prüfungen, und kann die Hinzuziehung externen Sachverständigen erforderlich machen. Eine Frist von 14 Tagen ist für diese Mitteilungen vorzusehen (vgl. auch Änderungsvorschläge zu 17 Abs. 2 VO-E).

Zu Absatz 4

Auch die Stellungnahmefristen in Abs. 4 sind sehr kurz gehalten.

Zu Absatz 5

Der Begriff der Validierung impliziert eine Gültigkeit des Antrags, die an dieser Stelle nicht vorweggenommen werden darf.

Änderungsvorschlag 8

Artikel 6 (Bewertungsbericht – in Teil I zu behandelnde Aspekte)

| Vorschlag der Kommission | Änderungsvorschläge |
|--|---|
| <p>1. Der berichterstattende Mitgliedstaat bewertet den Antrag nach folgenden Kriterien:</p> <p>(a) Konformität mit Kapitel V in Bezug auf</p> <p>i) den erwarteten therapeutischen Nutzen und den Nutzen für die öffentliche Gesundheit unter Berücksichtigung</p> <ul style="list-style-type: none">– der Eigenschaften der Prüfpräparate und des Wissens darüber;– der Relevanz der klinischen Prüfung unter Berücksichtigung des aktuellen Stands der Wissenschaft und der Frage, ob die klinische Prüfung von den für die Bewertung und Zulassung von Arzneimitteln zuständigen Regulierungsbehörden empfohlen oder angeordnet wurde; <p>– der Zuverlässigkeit und Solidität der im Rahmen der klinischen Prüfung gewonnenen Daten unter Einbeziehung des statistischen Ansatzes, der Prüfungsaufbaus und der Methodik (einschließlich Probenumfang, Randomisierung, Komparatoren und Endpunkte);</p> <p>ii) die Risiken und Nachteile für den Probanden unter Berücksichtigung</p> <ul style="list-style-type: none">– der Eigenschaften der Prüfpräparate und der Hilfspräparate sowie des Wissens darüber;– der Merkmale der Intervention im Vergleich zur normalen klinischen Praxis;– der Sicherheitsmaßnahmen, einschließlich der Vorkehrungen zur Risikominimierung, Überwachung und Sicherheitsberichterstattung und des Sicherheitsplans;– des Risikos, das das Krankheitsbild, für dessen Behandlung das Prüfpräparat getestet wird, für die Gesundheit des Probanden darstellt; <p>[...]</p> <p>4. Der berichterstattende Mitgliedstaat übermittelt Teil I des Bewertungsberichts, einschließlich der Schlussfolgerung, dem Sponsor und den übrigen betroffenen Mitgliedstaaten innerhalb folgender Fristen:</p> | <p>1. Der berichterstattende Mitgliedstaat bewertet den Antrag nach folgenden Kriterien:</p> <p>(a) Konformität mit Kapitel V in Bezug auf</p> <p>i) den erwarteten therapeutischen Nutzen und den Nutzen für die öffentliche Gesundheit unter Berücksichtigung</p> <ul style="list-style-type: none">– der Eigenschaften der Prüfpräparate und des Wissens darüber;– der Relevanz der klinischen Prüfung unter Berücksichtigung des aktuellen Stands der Wissenschaft und der Frage, ob die klinische Prüfung von den für die Bewertung und Zulassung von Arzneimitteln zuständigen Regulierungsbehörden empfohlen oder angeordnet wurde; <p><u>– der Frage, ob es sich bei den Prüfungsteilnehmern um gesunde Freiwillige oder um Patienten handelt;</u></p> <p>– der Zuverlässigkeit und Solidität der im Rahmen der klinischen Prüfung gewonnenen Daten unter Einbeziehung des statistischen Ansatzes, der Prüfungsaufbaus und der Methodik (einschließlich <u>Probenumfang Stichprobenumfang</u>, Randomisierung, Komparatoren und Endpunkte);</p> <p>ii) die Risiken und Nachteile für den Probanden unter Berücksichtigung</p> <ul style="list-style-type: none">– der Eigenschaften der Prüfpräparate und der Hilfspräparate sowie des Wissens darüber;– der Merkmale der Intervention im Vergleich zur normalen klinischen Praxis;– der Sicherheitsmaßnahmen, einschließlich der Vorkehrungen zur Risikominimierung, Überwachung und Sicherheitsberichterstattung und des Sicherheitsplans;– des Risikos, das das Krankheitsbild, für dessen Behandlung das Prüfpräparat getestet wird, für die Gesundheit des Probanden darstellt; <p>[...]</p> <p>4. Der berichterstattende Mitgliedstaat übermittelt Teil I des Bewertungsberichts, einschließlich der Schlussfolgerung, dem Sponsor und den übrigen betroffenen Mitgliedstaaten innerhalb folgender Fristen:</p> |

| | |
|---|--|
| <p>(a) innerhalb von 10 Tagen nach Eingang des Antrags, wenn es sich um eine minimal-interventionelle klinische Prüfung handelt;</p> <p>(b) innerhalb von 25 Tagen nach Validierung des Antrags, wenn es sich nicht um eine minimalinterventionelle klinische Prüfung handelt;</p> <p>(c) innerhalb von 30 Tagen nach Eingang des Antrags, wenn es sich um eine klinische Prüfung mit einem Prüfpräparat für neuartige Therapien handelt. Für die Zwecke dieses Kapitels gilt das Datum, an dem der Bewertungsbericht dem Sponsor und den übrigen betroffenen Mitgliedstaaten übermittelt wird, als Bewertungsdatum.</p> <p>5. Bis zum Bewertungsdatum kann jeder betroffene Mitgliedstaat dem berichterstattenden Mitgliedstaat Anmerkungen zu dem Antrag übermitteln. Der berichterstattende Mitgliedstaat berücksichtigt diese Anmerkungen gebührend.</p> <p>[...]</p> | <p>(a) innerhalb von 10 25 25 Tagen, <u>jedoch nicht früher als 15 Tage</u> nach Eingang des <u>erfolgreich validierten</u> Antrags, wenn es sich um eine minimalinterventionelle klinische Prüfung handelt;</p> <p>(b) innerhalb von 25 35 35 Tagen, <u>jedoch nicht früher als 20 Tage</u> nach <u>Validierung-Eingang</u> des <u>erfolgreich validierten</u> Antrags, wenn es sich nicht um eine minimalinterventionelle klinische Prüfung handelt;</p> <p>(c) innerhalb von 30 40 40 Tagen, <u>jedoch nicht früher als 30 Tage</u> nach Eingang des <u>erfolgreich validierten</u> Antrags, wenn es sich um eine klinische Prüfung mit einem Prüfpräparat für neuartige Therapien handelt. Für die Zwecke dieses Kapitels gilt das Datum, an dem der Bewertungsbericht dem Sponsor und den übrigen betroffenen Mitgliedstaaten übermittelt wird, als Bewertungsdatum.</p> <p>5. Bis zum Bewertungsdatum kann jeder betroffene Mitgliedstaat dem berichterstattenden Mitgliedstaat Anmerkungen zu dem Antrag übermitteln. Der berichterstattende Mitgliedstaat berücksichtigt diese Anmerkungen <u>gebührend und dokumentiert sie im Bewertungsbericht. Weicht der berichterstattende Mitgliedstaat von Anmerkungen betroffener Mitgliedstaaten ab, versieht er den Bewertungsbericht mit einer Begründung für die Abweichung.</u></p> <p>[...]</p> |
|---|--|

Begründung

Zu Absatz 1

Die in Teil I dem berichterstattenden Mitgliedstaat zugewiesene Bewertung der Vertretbarkeit anhand von Nutzen und Risiken ist Kernbestandteil der ethischen Bewertung der klinischen Prüfung. Den betroffenen Mitgliedstaaten ist ein effektives Mitspracherecht bei der Bewertung ethischer Belange einzuräumen, vgl. Erwägungsgründe 6 und 12 des VO-E. Die Bewertung der Relevanz kann von der ethischen Bewertung nicht getrennt werden.

Die Bedeutung eines potentiellen Nutzens gemäß Abs. 1 (a) (i) VO-E für den betroffenen Prüfungsteilnehmer soll deutlicher hervorgehoben werden. Der therapeutische Nutzen muss als individueller Nutzen interpretiert werden, um eine Übereinstimmung mit der Regelung nach Art. 28 Abs. 1a VO-E zu erreichen.

Zu Absatz 4

Die Anpassung der Fristen für die Übermittlung von Teil I des Bewertungsberichts an die Fristen nach Artikel 14 Abs. 3 VO-E ist erforderlich, um eine effektive Bewertung des

Antragsdossiers und etwaiger Anmerkungen der betroffenen Mitgliedstaaten zu ermöglichen. In lit. a) bis c) sollte jeweils der Zeitpunkt des Eingangs des erfolgreich validierten Antrags maßgeblich für die Frist sein. Es muss durch Mindestbewertungsfristen sichergestellt werden, dass den betroffenen Mitgliedstaaten ausreichend Zeit bleibt, um sich nach Absatz 5 an der Bewertung der Vertretbarkeit zu beteiligen.

Zu Absatz 5

Da Teil I des Bewertungsberichts wesentliche ethische Belange berührt, die nach den Erwägungsgründen 6 und 12 von den betroffenen Mitgliedstaaten selbst zu regeln sind, wäre eine einvernehmliche Beschlussfassung aller betroffenen Mitgliedstaaten zu Teil I des Bewertungsberichts zu bevorzugen. Zumindest jedoch hat der berichterstattende Mitgliedstaat zu begründen, warum er sich über Anmerkungen betroffener Mitgliedstaaten hinwegsetzt. Die Entscheidungsfindung ist im Bewertungsbericht transparent zu machen.

Änderungsvorschlag 9

Artikel 7 (Bewertungsbericht –in Teil II zu behandelnde Aspekte)

| Vorschlag der Kommission | Änderungsvorschläge |
|---|--|
| <p>1. Jeder Mitgliedstaat bewertet den Antrag für sein Hoheitsgebiet nach folgenden Kriterien:</p> <p>(a) Erfüllung der Anforderungen an die Einwilligung nach Aufklärung gemäß Kapitel V;</p> <p>(b) Konformität der Vorkehrungen für Entlohnung oder Entschädigung der Prüfer und Probanden mit den Anforderungen des Kapitels VI;</p> <p>(c) Konformität der Vorkehrungen für die Anwerbung von Probanden mit den Anforderungen des Kapitels V;</p> <p>(d) Konformität mit der Richtlinie 95/46/EG;</p> <p>(e) Konformität mit Artikel 46;</p> <p>(f) Konformität mit Artikel 47;</p> <p>(g) Konformität mit Artikel 72;</p> <p>(h) Konformität mit den Bestimmungen über die Gewinnung, Lagerung und zukünftige Verwendung der vom Probanden genommenen biologischen Proben.</p> <p>Die in Unterabsatz 1 genannten Aspekte werden in Teil II des Bewertungsberichts abgehandelt.</p> <p>2. Jeder Mitgliedstaat nimmt seine Bewertung innerhalb von 10 Tagen nach Validierung des Antrags vor. In begründeten Fällen kann er den Sponsor innerhalb dieser Frist um zusätzliche Erläuterungen zu den in Absatz 1 aufgeführten Aspekten ersuchen.</p> <p>[...]</p> | <p>1. Jeder Mitgliedstaat bewertet den Antrag für sein Hoheitsgebiet nach folgenden Kriterien:</p> <p>(a) Erfüllung der Anforderungen <u>zum Schutz der Prüfungsteilnehmer und</u> an die Einwilligung nach Aufklärung gemäß Kapitel V;</p> <p>(b) Konformität der Vorkehrungen für Entlohnung oder Entschädigung der Prüfer und Probanden mit den Anforderungen des Kapitels <u>VVI</u>;</p> <p>(c) Konformität der Vorkehrungen für die Anwerbung von Probanden mit den Anforderungen des Kapitels V;</p> <p>(d) Konformität mit der Richtlinie 95/46/EG;</p> <p>(e) Konformität mit Artikel 46 <u>Satz 1</u>;</p> <p>(f) Konformität mit Artikel 47;</p> <p>(g) Konformität mit Artikel 72;</p> <p>(h) Konformität mit <u>den Bestimmungen über die Gewinnung, Lagerung und zukünftige Verwendung der vom Probanden genommenen biologischen Proben der Richtlinie 2004/23/EG</u>.</p> <p>Die in Unterabsatz 1 genannten Aspekte werden in Teil II des Bewertungsberichts abgehandelt.</p> <p>2. Jeder Mitgliedstaat nimmt seine Bewertung <u>des Antrags</u> innerhalb von 10 Tagen nach <u>Validierung dem Bewertungsdatum gemäß Artikel 6 Absatz 4 des Antrags</u> vor. In begründeten Fällen kann er den Sponsor innerhalb dieser Frist um zusätzliche Erläuterungen zu den in Absatz 1 aufgeführten Aspekten ersuchen.</p> <p>[...]</p> |

Begründung

Zu Absatz 1 a)

Die Ergänzung dient der Klarstellung, dass die Bewertung auch das Verfahren auch die Bestimmungen z. B. zu klinischen Prüfungen mit Minderjährigen umfasst.

Zu Absatz 1 b)

Korrektur des Verweises, insbesondere wohl auf Art. 30 Abs. 1d) und Art. 31 Abs. 1d) in Kapitel V des VO-E.

Zu Absatz 1 e)

Die Bewertung der Eignung der an der Durchführung der klinischen Prüfung mitwirkenden kann auf den Prüfer und seinen Stellvertreter beschränkt werden, um den Verwaltungsaufwand zu reduzieren. Davon unberührt bleibt die nachträgliche Prüfung der Qualifikation des gesamten Personals im Rahmen von Inspektionen.

Zu Absatz 1 h)

An dieser Stelle sollte auf die Richtlinie 2004/23/EG zur Festlegung der Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Spende, Beschaffung, Testung, Verarbeitung, Konservierung, Lagerung und Verteilung von menschlichen Geweben und Zellen Bezug genommen werden.

Zu Absatz 2

Die Prüfung der in Teil II des Bewertungsberichts behandelten Aspekte ist inhaltlich untrennbar mit den Prüfaspekten nach Teil I verknüpft, z. B. ist der erforderliche Umfang und Inhalt der notwendigen Information der Prüfungsteilnehmer sowie ihre Kompensation im Schadensfall insbesondere vom Nutzen-/Risiko-Verhältnis abhängig. Wird Teil I des Bewertungsberichts mit Auflagen versehen, wäre bei einer zeitlich vorgelagerten Bewertung von Teil II ggf. eine doppelte Bewertung nach Fertigstellung von Teil I erforderlich. Die vorgeschlagene Friständerung stellt sicher, dass eine Bewertung von Teil II des Bewertungsberichts erst nach der Bewertung von Teil I erfolgt. Andernfalls wären die in Abs. 2 vorgesehenen Fristen für eine sachgerechte Bewertung eines Antrags im Hinblick auf die Patientensicherheit zu kurz. Die Kommunikationschancen und Einflussmöglichkeiten der betroffenen Mitgliedstaaten werden damit erhöht. Die Verlängerung der Gesamtbewertungszeit um 10 Tage ist zumutbar.

Änderungsvorschlag 10

Artikel 8 (Entscheidung über die klinische Prüfung)

| <i>Vorschlag der Kommission</i> | <i>Änderungsvorschläge</i> |
|--|---|
| <p>2. Gelangte der berichterstattende Mitgliedstaat in Bezug auf Teil I des Bewertungsberichts zu dem Schluss, dass die Durchführung der klinischen Prüfung vertretbar oder unter Auflagen vertretbar ist, so übernimmt der betroffene Mitgliedstaat die Schlussfolgerung des berichterstattenden Mitgliedstaats. Abweichend von Unterabsatz 1 darf ein betroffener Mitgliedstaat die Schlussfolgerung des berichterstattenden Mitgliedstaats ablehnen, jedoch nur aus folgenden Gründen:</p> <p>(a) Erhebliche Unterschiede zwischen dem betroffenen Mitgliedstaat und dem berichterstattenden Mitgliedstaat hinsichtlich der normalen klinischen Praxis, die dazu führen würden, dass ein Proband eine schlechtere Behandlung erhalten würde als gemäß normaler klinischer Praxis;</p> <p>(b) Verstoß gegen die in Artikel 86 genannten nationalen Rechtsvorschriften.</p> <p>Lehnt der betroffene Mitgliedstaat die Schlussfolgerung gemäß Unterabsatz 2 Buchstabe a ab, so übermittelt er der Kommission, sämtlichen Mitgliedstaaten und dem Sponsor über das EU-Portal seine mit wissenschaftlichen und sozioökonomischen Argumenten ausführlich begründete Ablehnung sowie eine Zusammenfassung der Begründung.</p> <p>[...]</p> | <p>2. Gelangte der berichterstattende Mitgliedstaat in Bezug auf Teil I des Bewertungsberichts zu dem Schluss, dass die Durchführung der klinischen Prüfung vertretbar oder unter Auflagen vertretbar ist, so übernimmt der betroffene Mitgliedstaat die Schlussfolgerung des berichterstattenden Mitgliedstaats. Abweichend von Unterabsatz 1 darf ein betroffener Mitgliedstaat die Schlussfolgerung des berichterstattenden Mitgliedstaats ablehnen, jedoch nur aus folgenden Gründen:</p> <p>(a) Erhebliche Unterschiede zwischen dem betroffenen Mitgliedstaat und dem berichterstattenden Mitgliedstaat hinsichtlich der normalen klinischen Praxis, die dazu führen würden, dass ein Proband eine schlechtere Behandlung erhalten würde als gemäß normaler klinischer Praxis;</p> <p>(b) Verstoß gegen die in Artikel 86 genannten nationalen Rechtsvorschriften;</p> <p><u>(c) falls der berichterstattende Mitgliedstaat eine minimalinterventionelle klinische Prüfung angenommen hat, Nichtvorliegen der Voraussetzungen von Artikel 2 Absatz 3 in dem betroffenen Mitgliedstaat;</u></p> <p><u>(d) Die Durchführung der klinischen Prüfung ist unter Berücksichtigung des Versorgungsstandards des betroffenen Mitgliedstaats ärztlich nicht vertretbar;</u></p> <p><u>(e) Verstoß gegen nationale Rechtsvorschriften nach Art. 31 Abs. 1 Satz 2 oder Art. 32 Abs. 1 Satz 2.</u></p> <p>Lehnt der betroffene Mitgliedstaat die Schlussfolgerung gemäß Unterabsatz 2 Buchstabe a ab, so übermittelt er <u>der Kommission</u>, sämtlichen Mitgliedstaaten und dem Sponsor über das EU-Portal <u>seine mit wissenschaftlichen und sozioökonomischen Argumenten ausführlich begründete Ablehnung sowie eine Zusammenfassung der eine</u>Begründung.</p> <p>[...]</p> |

Begründung

Eine Trennung des Bewertungsberichts in Teile I und II schränkt die mitgliedstaatliche ethisch-rechtliche Bewertung ein.

Zu Abs. 2c) (neu): Artikel 2 Abs. 3 lit. b) VO-E stellt bei der Definition der minimalinterventionellen klinischen Prüfung auf die Verhältnisse im betroffenen Mitgliedstaat ab. Es ist nicht sachgerecht, die Erleichterungen einer minimalinterventionellen klinischen Prüfung in allen Mitgliedstaaten einheitlich zu gewähren, wenn in einem betroffenen Mitgliedstaat das eingesetzte Prüfpräparat nicht zugelassen ist, nicht gemäß der dort geltenden Zulassung verwendet wird oder dort nicht als Standardbehandlung angewendet wird. In diesem Fall muss der betroffene Mitgliedstaat das Recht haben, eine Geltung der Entscheidung des berichterstattenden Mitgliedstaates für sein Hoheitsgebiet zu verhindern.

Zu Abs. 2d) (neu:) Absatz 2 lit. (a) VO-E ermöglicht ein opt-out nur, wenn die Behandlung innerhalb der klinischen Prüfung hinter der „normalen klinischen Praxis“ zurückbleibt. Das ist aus ärztlicher Sicht nicht ausreichend, denn der Patient hat Anspruch nicht nur auf das, was praxisüblich ist, sondern auf eine Versorgung nach den allgemein anerkannten fachlichen Standards der medizinischen Wissenschaft. Die an Ziffern 20 und 21 der Deklaration von Helsinki sowie § 40 Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 Arzneimittelgesetz orientierte Formulierung betont die Bedeutung des Primats der ärztlichen Fürsorge für den Prüfungsteilnehmer.

Zu Abs. 2e) (neu): Vgl. Vorbemerkung: Die ethischen Überzeugungen der Mitgliedstaaten betreffend den Schutz vulnerabler Personengruppen (Minderjährige, Notfallpatienten) gehen auseinander. Den Mitgliedstaaten muss die Möglichkeit eröffnet werden, ein Schutzniveau sicherzustellen, das ihren sonstigen nationalen Regelungen entspricht.

Zu Absatz 2 UAbs. 3: Eine direkte Anzeige eines Abweichens an die Kommission ist nicht gerechtfertigt. Der Begründungsaufwand ist angesichts der Entscheidungskompetenz der betroffenen Mitgliedstaaten unverhältnismäßig hoch. Ein Abweichen des berichterstattenden Mitgliedstaates von Anmerkungen der betroffenen Mitgliedstaaten sollte ebenso ausführlich begründet werden wie eine Abweichung der betroffenen Mitgliedstaaten von den Schlussfolgerungen des berichterstattenden Mitgliedstaates.

Änderungsvorschlag 11

Artikel 11 (Einreichung und Bewertung von Anträgen, die nur die in Teil I des Bewertungsberichts behandelten Aspekte betreffen)

| Vorschlag der Kommission | Änderungsvorschläge |
|---|--|
| <p>Der Sponsor kann darum ersuchen, dass ein Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung, seine Bewertung und die Entscheidung darüber sich nur auf die in Teil I des Bewertungsberichts behandelten Aspekte erstrecken.</p> <p>Nachdem ihm die Entscheidung über die in Teil I behandelten Aspekte mitgeteilt worden ist, kann er dann eine Genehmigung beantragen, die sich nur auf die in Teil II des Bewertungsberichts behandelten Aspekte erstreckt. In einem solchen Fall wird der Antrag gemäß Artikel 7 bewertet und der betroffene Mitgliedstaat übermittelt seine Entscheidung hinsichtlich des Teils II des Bewertungsberichts gemäß Artikel 8.</p> | <p>Der Sponsor kann darum ersuchen, dass ein Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung, seine Bewertung und die Entscheidung darüber sich nur auf die in Teil I des Bewertungsberichts behandelten Aspekte erstrecken.</p> <p>Nachdem ihm die Entscheidung über die in Teil I behandelten Aspekte mitgeteilt worden ist, kann er dann eine Genehmigung beantragen, die sich nur auf die in Teil II des Bewertungsberichts behandelten Aspekte erstreckt. In einem solchen Fall wird der Antrag gemäß Artikel 7 bewertet und der betroffene Mitgliedstaat übermittelt seine Entscheidung hinsichtlich des Teils II des Bewertungsberichts gemäß Artikel 8.</p> <p><u>Abweichend von den Bestimmungen nach Artikel 8 Absatz 1 übermittelt der betroffene Mitgliedstaat seine Entscheidung innerhalb folgender Fristen mit:</u></p> <p><u>(a) innerhalb von 25 Tagen nach dem Genehmigungsantrag, wenn es sich um eine minimalinterventionelle klinische Prüfung handelt;</u></p> <p><u>(b) innerhalb von 35 Tagen nach dem Genehmigungsantrag, wenn es sich nicht um eine minimalinterventionelle klinische Prüfung handelt;</u></p> <p><u>(c) innerhalb von 40 Tagen nach dem Genehmigungsantrag, wenn es sich um eine klinische Prüfung mit einem Prüfpräparat für neuartige Therapien handelt. Für die Zwecke dieses Kapitels gilt das Datum, an dem der Bewertungsbericht dem Sponsor und den übrigen betroffenen Mitgliedstaaten übermittelt wird, als Bewertungsdatum.</u></p> |

Begründung

Die im VO-E angelegte Konzentration auf den berichterstattenden Mitgliedstaat wird durch Art. 11 und Art. 14 noch verstärkt, da bei dem in Art. 11 beschriebenen Vorgehen für weitere Mitgliedstaaten keine Möglichkeit für Anmerkungen zu Teil I des Bewertungsberichts zu einem Antrag auf klinische Prüfung besteht. Um eine sachgerechte Bewertung des Antrags zu ermöglichen, sind die Fristen entsprechend den Fristen gemäß Art. 14 Abs. 3 VO-E anzupassen.

Änderungsvorschlag 12

Artikel 14 (Spätere Ausweitung auf einen weiteren Mitgliedstaat)

| <i>Vorschlag der Kommission</i> | <i>Änderungsvorschläge</i> |
|--|---|
| <p>4. Gelangte der berichterstattende Mitgliedstaat in Bezug auf Teil I des Bewertungsberichts zu dem Schluss, dass die Durchführung der klinischen Prüfung vertretbar oder unter Auflagen vertretbar ist, so übernimmt der zusätzliche Mitgliedstaat die Schlussfolgerung gemäß Artikel 6 Absatz 3 des berichterstattenden Mitgliedstaats.</p> <p>Abweichend von Unterabsatz 1 darf ein zusätzlicher Mitgliedstaat die Schlussfolgerung des berichterstattenden Mitgliedstaats ablehnen, jedoch nur aus folgenden Gründen:</p> <p>(a) Erhebliche Unterschiede zwischen dem betroffenen Mitgliedstaat und dem berichterstattenden Mitgliedstaat hinsichtlich der normalen klinischen Praxis, die dazu führen würden, dass ein Proband eine schlechtere Behandlung erhalten würde als gemäß normaler klinischer Praxis;</p> <p>(b) Verstoß gegen die in Artikel 86 genannten nationalen Rechtsvorschriften.</p> <p>Lehnt der zusätzliche Mitgliedstaat die Schlussfolgerung gemäß Unterabsatz 2 Buchstabe a ab, so übermittelt er der Kommission, sämtlichen Mitgliedstaaten und dem Sponsor über das EU-Portal seine mit wissenschaftlichen und sozioökonomischen Argumenten ausführlich begründete Ablehnung sowie eine Zusammenfassung der Begründung.</p> | <p>4. Gelangte der berichterstattende Mitgliedstaat in Bezug auf Teil I des Bewertungsberichts zu dem Schluss, dass die Durchführung der klinischen Prüfung vertretbar oder unter Auflagen vertretbar ist, so übernimmt der zusätzliche Mitgliedstaat die Schlussfolgerung gemäß Artikel 6 Absatz 3 des berichterstattenden Mitgliedstaats.</p> <p><u>Abweichend von Unterabsatz 1 darf ein zusätzlicher Mitgliedstaat die Schlussfolgerung des berichterstattenden Mitgliedstaats ablehnen, jedoch nur aus folgenden Gründen:</u></p> <p><u>(a) Erhebliche Unterschiede zwischen dem betroffenen Mitgliedstaat und dem berichterstattenden Mitgliedstaat hinsichtlich der normalen klinischen Praxis, die dazu führen würden, dass ein Proband eine schlechtere Behandlung erhalten würde als gemäß normaler klinischer Praxis;</u></p> <p><u>(b) Verstoß gegen die in Artikel 86 genannten nationalen Rechtsvorschriften.</u></p> <p><u>Lehnt der zusätzliche Mitgliedstaat die Schlussfolgerung gemäß Unterabsatz 2 Buchstabe a ab, so übermittelt er der Kommission, sämtlichen Mitgliedstaaten und dem Sponsor über das EU-Portal seine mit wissenschaftlichen und sozioökonomischen Argumenten ausführlich begründete Ablehnung sowie eine Zusammenfassung der Begründung.</u></p> <p><u>Artikel 8 Absatz 2 Unterabsatz 2 gilt entsprechend.</u></p> |

Begründung

siehe Artikel 8

Änderungsvorschlag 13

Artikel 15 (Allgemeine Grundsätze)

| <i>Vorschlag der Kommission</i> | <i>Änderungsvorschläge</i> |
|---|---|
| Eine wesentliche Änderung darf nur vorgenommen werden, wenn sie gemäß dem in diesem Kapitel niedergelegten Verfahren genehmigt wurde. | Eine wesentliche Änderung darf nur vorgenommen werden, wenn sie gemäß dem in diesem Kapitel niedergelegten Verfahren genehmigt wurde und wenn eine unabhängige Ethik-Kommission zuvor eine befürwortende Stellungnahme zu der wesentlichen Änderung abgegeben hat. |

Begründung

siehe Art. 4a neu VO-E

Änderungsvorschlag 14

Artikel 17 (Validierung eines Antrags auf Genehmigung einer wesentlichen Änderung eines in Teil I des Bewertungsberichts behandelten Aspekts)

| Vorschlag der Kommission | Änderungsvorschläge |
|--|--|
| <p>2. Innerhalb von vier Tagen nach Einreichung des Antragsdossiers teilt der berichtserstattende Mitgliedstaat dem Sponsor über das EU-Portal Folgendes mit:</p> <p>(a) Ob die wesentliche Änderung einen in Teil I des Bewertungsberichts behandelten Aspekt betrifft;</p> <p>(b) ob der Antrag gemäß Anhang II vollständig ist;</p> <p>(c) ob die klinische Prüfung auch nach der wesentlichen Änderung noch eine minimalinterventionelle klinische Prüfung ist, falls der Antrag eine solche betrifft.</p> | <p>2. Innerhalb von vier zehn Tagen nach Einreichung des Antragsdossiers teilt der berichtserstattende Mitgliedstaat dem Sponsor über das EU-Portal Folgendes mit:</p> <p>(a) Ob die wesentliche Änderung einen in Teil I des Bewertungsberichts behandelten Aspekt betrifft;</p> <p>(b) ob der Antrag gemäß Anhang II vollständig ist;</p> <p>(c) ob die klinische Prüfung auch nach der wesentlichen Änderung noch eine minimalinterventionelle klinische Prüfung ist, falls der Antrag eine solche betrifft.</p> |

Begründung

Die unter (a) und (c) genannten Aspekte erfordern eine auch materielle Prüfung, für die vier Tage nicht ausreichend sind. Vergleiche auch die Begründung zu Art. 5 Abs. 2 VO-E.

Änderungsvorschlag 15

Artikel 19 (Entscheidung über die wesentliche Änderung eines in Teil I des Bewertungsberichts behandelten Aspekts)

| <i>Vorschlag der Kommission</i> | <i>Änderungsvorschläge</i> |
|---|---|
| <p>2. Gelangte der berichterstattende Mitgliedstaat zu dem Schluss, dass die wesentliche Änderung vertretbar oder unter Auflagen vertretbar ist, so übernimmt der betroffene Mitgliedstaat diese Schlussfolgerung des berichterstattenden Mitgliedstaats. Abweichend von Unterabsatz 1 darf ein betroffener Mitgliedstaat die Schlussfolgerung des berichterstattenden Mitgliedstaats ablehnen, jedoch nur aus folgenden Gründen:</p> <p>(a) Erhebliche Unterschiede zwischen dem betroffenen Mitgliedstaat und dem berichterstattenden Mitgliedstaat hinsichtlich der normalen klinischen Praxis, die dazu führen würden, dass ein Proband eine schlechtere Behandlung erhalten würde als gemäß normaler klinischer Praxis;</p> <p>(b) Verstoß gegen die in Artikel 86 genannten nationalen Rechtsvorschriften.</p> <p>Lehnt der betroffene Mitgliedstaat die Schlussfolgerung gemäß Unterabsatz 2 Buchstabe a ab, so übermittelt er der Kommission, sämtlichen Mitgliedstaaten und dem Sponsor über das EU-Portal seine mit wissenschaftlichen und sozioökonomischen Argumenten ausführlich begründete Ablehnung sowie eine Zusammenfassung der Begründung.</p> | <p>2. Gelangte der berichterstattende Mitgliedstaat zu dem Schluss, dass die wesentliche Änderung vertretbar oder unter Auflagen vertretbar ist, so übernimmt der betroffene Mitgliedstaat diese Schlussfolgerung des berichterstattenden Mitgliedstaats. Abweichend von Unterabsatz 1 darf ein betroffener Mitgliedstaat die Schlussfolgerung des berichterstattenden Mitgliedstaats ablehnen, jedoch nur aus folgenden Gründen:</p> <p>(a) Erhebliche Unterschiede zwischen dem betroffenen Mitgliedstaat und dem berichterstattenden Mitgliedstaat hinsichtlich der normalen klinischen Praxis, die dazu führen würden, dass ein Proband eine schlechtere Behandlung erhalten würde als gemäß normaler klinischer Praxis;</p> <p>(b) Verstoß gegen die in Artikel 86 genannten nationalen Rechtsvorschriften.</p> <p>Lehnt der betroffene Mitgliedstaat die Schlussfolgerung gemäß Unterabsatz 2 Buchstabe a ab, so übermittelt er der Kommission, sämtlichen Mitgliedstaaten und dem Sponsor über das EU-Portal seine mit wissenschaftlichen und sozioökonomischen Argumenten ausführlich begründete Ablehnung sowie eine Zusammenfassung der Begründung.</p> <p><u>Artikel 8 Absatz 2 Unterabsatz 2 gilt entsprechend.</u></p> |

Begründung

siehe Artikel 8.

Änderungsvorschlag 16

Artikel 20 (Validierung, Bewertung und Entscheidung betreffend eine wesentliche Änderung eines in Teil II des Bewertungsberichts behandelten Aspekts)

| Vorschlag der Kommission | Änderungsvorschläge |
|---|---|
| [...] 5. Der betroffene Mitgliedstaat bewertet den Antrag und teilt dem Sponsor über das EU-Portal mit, ob er die wesentliche Änderung genehmigt, unter Auflagen genehmigt oder eine Genehmigung ablehnt. Die Notifizierung erfolgt im Wege einer einzigen Entscheidung innerhalb von 10 Tagen nach dem Datum der Validierung. [...] | [...] 5. Der betroffene Mitgliedstaat bewertet den Antrag und teilt dem Sponsor über das EU-Portal mit, ob er die wesentliche Änderung genehmigt, unter Auflagen genehmigt oder eine Genehmigung ablehnt. Die Notifizierung erfolgt im Wege einer einzigen Entscheidung innerhalb von 10 Tagen nach dem <u>Datum der Validierung Bewertungsdatum nach Artikel 6 Absatz 4.</u> [...] |

Begründung

Die Prüfung von Teil II des Bewertungsberichts ist inhaltlich untrennbar mit den Prüfaspekten nach Teil I verknüpft, z. B. ist der erforderliche Umfang und Inhalt der notwendigen Information der Prüfungsteilnehmer sowie ihre Kompensation im Schadensfall insbesondere vom Nutzen-/Risiko-Verhältnis abhängig. Wird Teil I des Bewertungsberichts mit Auflagen versehen, wäre bei einer zeitlich vorgelagerten Bewertung von Teil II ggf. eine erneute Bewertung nach Fertigstellung von Teil I erforderlich. Die vorgeschlagene Friständerung stellt sicher, dass eine Bewertung von Teil II des Bewertungsberichts erst nach der Bewertung von Teil I erfolgt (vgl. Begründung zum Änderungsvorschlag zu Art. 7 Abs. 2).

Änderungsvorschlag 17

Artikel 22 (Bewertung einer wesentlichen Änderung, die sowohl in Teil I behandelte Aspekte als auch in Teil II behandelte Aspekte betrifft – Bewertung der in Teil II des Bewertungsberichts behandelten Aspekte)

| Vorschlag der Kommission | Änderungsvorschläge |
|---|---|
| 1. Jeder betroffene Mitgliedstaat bewertet innerhalb von 10 Tagen nach Validierung für sein Hoheitsgebiet die Aspekte der wesentlichen Änderung, die in Teil II des Bewertungsberichts behandelt werden. [...] | 1. Jeder betroffene Mitgliedstaat bewertet innerhalb von 10 Tagen nach <u>Validierung dem Bewertungsdatum nach Artikel 6 Absatz 4</u> für sein Hoheitsgebiet die Aspekte der wesentlichen Änderung, die in Teil II des Bewertungsberichts behandelt werden. [...] |

Begründung

s. Artikel 20 Abs. 5

Änderungsvorschlag 18

Artikel 25 (Im Antragsdossier vorzulegende Daten)

| Vorschlag der Kommission | Änderungsvorschläge |
|--|--|
| 6. Klinische Daten, die im Rahmen eines Antragsdossiers vorgelegt werden, müssen aus klinischen Prüfungen stammen, die vor Beginn ihrer Durchführung in einem öffentlichen Verzeichnis registriert wurden, das als Primär-Register des Registernetzwerks der Weltgesundheitsorganisation (der „Clinical Trials Registry Platform“) anerkannt ist. [...] | 6. Klinische Daten, die im Rahmen eines Antragsdossiers vorgelegt werden, müssen aus klinischen Prüfungen stammen, die vor Beginn ihrer Durchführung in einem öffentlichen Verzeichnis registriert wurden, das als Primär-Register des Registernetzwerks der Weltgesundheitsorganisation (der „Clinical Trials Registry Platform“) anerkannt ist. <u>Alle klinischen Studien müssen vor Beginn ihrer Durchführung in der öffentlich zugänglichen EudraPharm-Datenbank registriert werden.</u> [...] |

Begründung

Es wird davon ausgegangen, dass die Daten aus allen klinischen Studien (einschl. Phase I) in einem öffentlich zugänglichen Register erfasst werden. Außerdem sollten Fristen zur Registrierung der Studien und zur Veröffentlichung der Ergebnisse definiert werden. In den USA beispielsweise muss eine Studie 21 Tage nach Rekrutierung des ersten Patienten registriert und die Ergebnisse müssen grundsätzlich nicht später als ein Jahr nach Abschluss der Studie veröffentlicht werden.

Änderungsvorschlag 19

Artikel 28 (Allgemeine Bestimmungen)

Vorschlag der Kommission

Änderungsvorschläge

| | |
|---|--|
| <p>1. Eine klinische Prüfung darf nur unter folgenden Voraussetzungen durchgeführt werden:</p> <p>a) Der erwartete therapeutische Nutzen und der Nutzen für die öffentliche Gesundheit überwiegen die vorhersehbaren Risiken und Nachteile;</p> <p>b) die Einhaltung der in Buchstabe a genannten Voraussetzung wird ständig überwacht;</p> <p>c) der Proband, oder, falls der Proband nicht in der Lage ist, eine Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen, sein rechtlicher Vertreter, hat eine Einwilligung nach Aufklärung erteilt;</p> <p>d) der Proband, oder, falls der Proband nicht in der Lage ist, eine Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen, sein rechtlicher Vertreter, hatte vor der Einwilligung Gelegenheit, sich in einem Gespräch mit dem Prüfer oder einem Mitglied des Prüfungsteams ein Bild von den Zielen der klinischen Prüfung, ihren Risiken und den damit verbundenen Nachteilen sowie den Bedingungen ihrer Durchführung zu machen, und wurde auch über sein Recht informiert, die Teilnahme an der Prüfung jederzeit zu beenden, ohne dass ihm daraus irgendwelche Nachteile entstehen;</p> <p>e) das Recht des Probanden auf körperliche und geistige Unversehrtheit, Privatsphäre und Schutz seiner personenbezogenen Daten gemäß der Richtlinie 95/46/EG bleibt gewahrt.</p> <p>[...]</p> | <p>1. Eine klinische Prüfung darf nur unter folgenden Voraussetzungen durchgeführt werden:</p> <p>a) Der erwartete therapeutische Nutzen und der Nutzen für die öffentliche Gesundheit überwiegen die vorhersehbaren Risiken und Nachteile;</p> <p>b) die Einhaltung der in Buchstabe a genannten Voraussetzung wird ständig überwacht;</p> <p>c) der Proband, oder, falls der Proband nicht in der Lage ist, eine <u>in der Regel schriftliche</u> Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen, sein rechtlicher Vertreter, hat eine Einwilligung nach Aufklärung erteilt;</p> <p>d) der Proband, oder, falls der Proband nicht in der Lage ist, eine Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen, sein rechtlicher Vertreter, hatte vor der Einwilligung Gelegenheit, sich in einem Gespräch mit dem Prüfer einem Arzt, der Prüfer oder einem Mitglied des Prüfungsteams <u>ist</u>, ein Bild von den Zielen der klinischen Prüfung, ihren Risiken und den damit verbundenen Nachteilen sowie den Bedingungen ihrer Durchführung zu machen, und wurde auch über sein Recht informiert, die Teilnahme an der Prüfung jederzeit zu beenden, ohne dass ihm daraus irgendwelche Nachteile entstehen;</p> <p>e) das Recht des Probanden auf körperliche und geistige Unversehrtheit, Privatsphäre und Schutz seiner personenbezogenen Daten gemäß der Richtlinie 95/46/EG bleibt gewahrt.</p> <p>[...]</p> |
|---|--|

Begründung

Hinweis zu lit a)

Einheitliche Maßstäbe zur Bewertung von Nutzen und klinischer Relevanz sollten definiert werden, um ihre Anwendung in den Mitgliedstaaten zu vereinheitlichen.

Zu lit d)

Nur ein Arzt verfügt über die erforderlichen Kenntnisse und Erfahrungen, um den Studienteilnehmer umfassend über die mit der klinischen Prüfung verbundenen Risiken und Nachteile aufzuklären. Die Aufklärung kann daher nur durch ein ärztliches Mitglied des Prüfungsteams erfolgen.

Änderungsvorschlag 20

Artikel 29 (Einwilligung nach Aufklärung)

Vorschlag der Kommission

1. Die Einwilligung nach Aufklärung erfolgt in Schriftform, ist datiert und unterzeichnet und wird vom Probanden oder seinem rechtlichen Vertreter freiwillig abgegeben, nachdem er über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken der klinischen Prüfung gebührend aufgeklärt worden ist. Sie wird in geeigneter Weise dokumentiert. Ist der Proband nicht in der Lage, seine Einwilligung schriftlich zu erteilen, so kann in Ausnahmefällen eine vor mindestens einem unparteiischen Zeugen mündlich erteilte Einwilligung ausreichen. Der Proband oder sein rechtlicher Vertreter erhalten eine Ausfertigung des Dokuments, mit dem die Einwilligung nach Aufklärung erteilt wurde.

[...]

Änderungsvorschläge

1. Die Einwilligung nach Aufklärung erfolgt in Schriftform, ist datiert und unterzeichnet und wird vom Probanden oder seinem rechtlichen Vertreter freiwillig abgegeben, nachdem er über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken der klinischen Prüfung **gebührend umfassend und verständlich** aufgeklärt worden ist **und eine entsprechende Dokumentation erhalten hat**. Sie wird in geeigneter Weise dokumentiert. Ist der Proband nicht in der Lage, seine Einwilligung schriftlich zu erteilen, so kann in Ausnahmefällen eine vor mindestens einem unparteiischen Zeugen mündlich erteilte Einwilligung ausreichen. Der Proband oder sein rechtlicher Vertreter erhalten eine Ausfertigung des Dokuments, mit dem die Einwilligung nach Aufklärung erteilt wurde.

[...]

Begründung

Andernfalls ist eine – nicht näher definierte – Einschränkung der Aufklärung zulässig; der Erhalt einer der Aufklärung entsprechenden Unterlage dient der Information des Prüfungsteilnehmers und entspricht den Bestimmungen gemäß Art. 2 lit j) der Richtlinie 2001/20/EG.

Änderungsvorschlag 21

Artikel 31 (Klinische Prüfungen mit Minderjährigen)

| <i>Vorschlag der Kommission</i> | <i>Änderungsvorschläge</i> |
|--|---|
| <p>1. Klinische Prüfungen mit Minderjährigen dürfen nur dann an durchgeführt werden, wenn außer den in Artikel 28 aufgeführten Voraussetzungen auch folgende Bedingungen erfüllt sind:</p> <p>a) der rechtliche Vertreter hat eine Einwilligung nach Aufklärung erteilt, die dem mutmaßlichen Willen des Minderjährigen entspricht;</p> <p>b) der Minderjährige hat von im Umgang mit Minderjährigen erfahrenen oder entsprechend ausgebildeten Personen alle einschlägigen Informationen über die Prüfung, ihre Risiken und ihre Vorteile in einer seinem Alter und seiner Reife entsprechenden Weise erhalten;</p> <p>c) der ausdrückliche Wunsch eines Minderjährigen, der in der Lage ist, sich eine Meinung zu bilden und diese Informationen zu beurteilen, nicht an der klinischen Prüfung teilzunehmen oder seine Teilnahme daran zu irgendeinem Zeitpunkt zu beenden, wird vom Prüfer je nach Alter und Reife des Probanden berücksichtigt;</p> <p>d) über eine Entschädigung für die Teilnahme an der klinischen Prüfung hinaus gibt es keine finanziellen oder anderweitigen Anreize;</p> <p>e) die betreffende Forschung ist zur Bestätigung von im Rahmen klinischer Prüfungen an einwilligungsfähigen Personen oder mit anderen Forschungsmethoden gewonnenen Daten unerlässlich;</p> <p>f) die betreffende Forschung steht entweder unmittelbar im Zusammenhang mit dem Krankheitsbild, unter dem der Minderjährige leidet, oder kann aufgrund ihrer Beschaffenheit nur mit Minderjährigen durchgeführt werden;</p> <p>g) die klinische Prüfung ist so konzipiert, dass Schmerzen, Unwohlsein, Angst und alle anderen im Zusammenhang mit der Krankheit und deren Entwicklung vorhersehbaren Risiken so gering wie möglich gehalten werden und sowohl die Risikoschwelle als auch das Ausmaß der Belastung genau festgelegt und ständig überwacht werden;</p> | <p>1. Klinische Prüfungen mit Minderjährigen dürfen nur dann an durchgeführt werden, wenn außer den in Artikel 28 aufgeführten Voraussetzungen auch folgende Bedingungen erfüllt sind:</p> <p>a) der rechtliche Vertreter hat eine Einwilligung nach Aufklärung erteilt, die dem mutmaßlichen Willen des Minderjährigen entspricht;</p> <p>b) der Minderjährige hat von <u>einem</u> im Umgang mit Minderjährigen erfahrenen oder entsprechend ausgebildeten <u>PersonenArzt, der Prüfer oder Mitglied des Prüfungsteams ist</u>, alle einschlägigen Informationen über die Prüfung, ihre Risiken und ihre Vorteile in einer seinem Alter und seiner Reife entsprechenden Weise erhalten;</p> <p>c) der ausdrückliche Wunsch eines Minderjährigen, der in der Lage ist, sich eine Meinung zu bilden und diese Informationen zu beurteilen, nicht an der klinischen Prüfung teilzunehmen oder seine Teilnahme daran zu irgendeinem Zeitpunkt zu beenden, wird vom Prüfer <u>beachtet je nach Alter und Reife des Probanden berücksichtigt</u>;</p> <p>d) über eine Entschädigung für die Teilnahme an der klinischen Prüfung hinaus gibt es keine finanziellen oder anderweitigen Anreize;</p> <p>e) die betreffende Forschung ist zur Bestätigung von im Rahmen klinischer Prüfungen an einwilligungsfähigen Personen oder mit anderen Forschungsmethoden gewonnenen Daten unerlässlich;</p> <p>f) die betreffende Forschung steht entweder unmittelbar im Zusammenhang mit dem Krankheitsbild, unter dem der Minderjährige leidet, oder kann aufgrund ihrer Beschaffenheit nur mit Minderjährigen durchgeführt werden;</p> <p>g) die klinische Prüfung ist so konzipiert, dass Schmerzen, Unwohlsein, Angst und alle anderen im Zusammenhang mit der Krankheit und deren Entwicklung vorhersehbaren Risiken so gering wie möglich gehalten werden und sowohl die Risikoschwelle als auch das Ausmaß der Belastung genau festgelegt und ständig überwacht werden;</p> |

| | |
|--|--|
| <p>h) der Patientengruppe entsteht aus der klinischen Prüfung zumindest ein gewisser direkter Nutzen.</p> <p>[...]</p> | <p>h) der Patientengruppe entsteht aus der klinischen Prüfung zumindest ein gewisser direkter Nutzen.</p> <p><u>Die Mitgliedstaaten können zum Schutz der Prüfungsteilnehmer zusätzliche Anforderungen aufstellen.</u></p> <p>[...]</p> |
|--|--|

Begründung

*Zu lit. b)
s. Artikel 28 Abs. 1 lit b)*

*Zu lit. c)
Der Änderungsvorschlag stellt sicher, dass der Widerspruch des Minderjährigen vom Prüfer zu beachten ist. Ansonsten besteht ein Verstoß gegen die Grundrechte des Minderjährigen gemäß Art. 3 i. V. m. Art. 8 der Europäischen Menschenrechtskonvention und Art. 1 i. V. m. Art. 3 Abs. 1 der Charta der Grundrechte der Europäischen Union, jeweils i. V. m. Art. 6 Abs. 1 oder 3 EUV.*

*Zu Satz 2
Eine Öffnungsklausel ist erforderlich, um die Schutzvorkehrungen für besonders vulnerable Personengruppen an geltende Standards in den Mitgliedstaaten anzugleichen.*

Änderungsvorschlag 22

Artikel 32 (Klinische Prüfungen in Notfällen)

| Vorschlag der Kommission | Änderungsvorschläge |
|--|--|
| <p>1. Abweichend von Artikel 28 Absatz 1 Buchstaben c und d, Artikel 30 Absatz 1 Buchstaben a und b und von Artikel 31 Absatz 1 Buchstaben a und b kann die Einwilligung nach Aufklärung zur weiteren Teilnahme an einer klinischen Prüfung erst nach Beginn der klinischen Prüfung eingeholt werden bzw. können die Informationen über die klinische Prüfung erst nach Beginn der klinischen Prüfung zur Verfügung gestellt werden, sofern folgende Voraussetzungen erfüllt sind:</p> <p>(a) aufgrund der Dringlichkeit der Situation, die sich aus einem plötzlichen lebensbedrohlichen oder anderweitig schwerwiegenden Gesundheitszustand ergibt, ist eine vorherige Einholung der Einwilligung nach Aufklärung des Probanden und vorherige Bereitstellung der betreffenden Informationen nicht möglich;</p> <p>(b) ein rechtlicher Vertreter ist nicht verfügbar;</p> <p>(c) der Proband hat nach Kenntnis des Prüfers zuvor keine Einwände geäußert;</p> <p>(d) die betreffende Forschung steht in direktem Zusammenhang mit dem Krankheitsbild, das die Einholung der Einwilligung nach Aufklärung und die Bereitstellung der Informationen unmöglich macht;</p> <p>(e) die klinische Prüfung stellt nur ein geringes Risiko und eine geringe Belastung für den Probanden dar.</p> <p>[...]</p> | <p>1. Abweichend von Artikel 28 Absatz 1 Buchstaben c und d, Artikel 30 Absatz 1 Buchstaben a und b und von Artikel 31 Absatz 1 Buchstaben a und b, b und h kann die Einwilligung nach Aufklärung zur weiteren Teilnahme an einer klinischen Prüfung erst nach Beginn der klinischen Prüfung eingeholt werden bzw. können die Informationen über die klinische Prüfung erst nach Beginn der klinischen Prüfung zur Verfügung gestellt werden, sofern folgende Voraussetzungen erfüllt sind:</p> <p>(a) aufgrund der Dringlichkeit der Situation, die sich aus einem plötzlichen lebensbedrohlichen oder anderweitig schwerwiegenden Gesundheitszustand ergibt, ist eine vorherige Einholung der Einwilligung nach Aufklärung des Probanden und vorherige Bereitstellung der betreffenden Informationen nicht möglich;</p> <p>(b) ein rechtlicher Vertreter ist nicht verfügbar;</p> <p>(c) der Proband hat nach Kenntnis des Prüfers zuvor keine Einwände geäußert;</p> <p>(d) die betreffende Forschung steht in direktem Zusammenhang mit dem Krankheitsbild, das die Einholung der Einwilligung nach Aufklärung und die Bereitstellung der Informationen unmöglich macht;</p> <p>(e) die klinische Prüfung stellt nur ein geringes Risiko und eine geringe Belastung für den Probanden dar.</p> <p><u>Die Mitgliedstaaten können zum Schutz der Prüfungsteilnehmer zusätzliche Anforderungen aufstellen.</u></p> <p>[...]</p> |

Begründung

Einwilligungsfähige volljährige Personen könnten nach Art. 32 des VO-E ohne vorherige Information sowie gemäß Art. 28 Abs. 1 VO-E ohne potentiellen Eigen- oder Gruppennutzen in die klinische Prüfung einbezogen werden. Eine Verpflichtung zur Befolgung eines möglichen Widerspruchs besteht nicht. Die mit dieser Regelung verbundene Instrumentalisierung von Patienten ist nicht mit den Grundrechten gemäß der Europäischen Menschenrechtskonvention sowie der Charta der Grundrechte der EU vereinbar. Artikel 32 des VO-E sollte daher um die Bestimmung entsprechend Art. 5 lit i) der Richtlinie 2001/20/EG ergänzt werden, die

für klinische Prüfungen einen möglichen direkten Nutzen für den Patienten vorsieht, der die Risiken überwiegt.

Es sollte sichergestellt sein, dass nach den Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten vorübergehend einwilligungsunfähige Personen zu den einwilligungsunfähigen Personen nach Art. 2 Abs. 17 VO-E zählen. Andernfalls unterlägen vorübergehend einwilligungsunfähige Personen nur dem Schutz von Art. 28 VO-E, so dass eine rein fremdnützige Forschung mit ihnen im Notfall auch ohne Einwilligung eines gesetzlichen Vertreters möglich wäre.

Eine Öffnungsklausel ist erforderlich, um die Schutzvorkehrungen für besonders vulnerable Personengruppen an geltende Standards in den Mitgliedstaaten anzugleichen.

Änderungsvorschlag 23

Artikel 34 (Ende der klinischen Prüfung, Abbruch der klinischen Prüfung)

| Vorschlag der Kommission | Änderungsvorschläge |
|---|--|
| <p>3. Innerhalb eines Jahres nach Ende der klinischen Prüfung reicht der Sponsor bei der EU-Datenbank eine Zusammenfassung der Ergebnisse der klinischen Prüfung ein.</p> <p>Ist es aus wissenschaftlichen Gründen nicht möglich, innerhalb eines Jahres eine Zusammenfassung der Ergebnisse einzureichen, wird die Zusammenfassung eingereicht, sobald sie verfügbar ist. In einem solchen Fall wird im Prüfplan zusammen mit einer Begründung angegeben, wann die Ergebnisse vorgelegt werden.</p> <p>[...]</p> | <p>3. Innerhalb eines Jahres nach Ende der klinischen Prüfung reicht der Sponsor bei der EU-Datenbank <u>sowie bei der öffentlich zugänglichen EudraPharm-Datenbank</u> eine Zusammenfassung der Ergebnisse der klinischen Prüfung ein.</p> <p>Ist es aus wissenschaftlichen Gründen nicht möglich, innerhalb eines Jahres eine Zusammenfassung der Ergebnisse einzureichen, wird die Zusammenfassung eingereicht, sobald sie verfügbar ist. In einem solchen Fall wird im Prüfplan zusammen mit einer Begründung angegeben, wann die Ergebnisse vorgelegt werden.</p> <p>[...]</p> |

Begründung

Aus Gründen der Transparenz sollte eine Pflicht zur Veröffentlichung von Ergebnissen klinischer Studien in der EudraPharm-Datenbank eingeführt und umgesetzt werden. Auf Anforderung sollte das vollständige Zulassungsdossier mit pharmazeutischen, vorklinischen und klinischen Versuchen mit dem betreffenden Arzneimittel bereitgestellt werden können, soweit keine Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse berührt werden.

Änderungsvorschlag 24

Artikel 39 (Jährliche Berichterstattung an die Agentur)

Vorschlag der Kommission

Änderungsvorschläge

1. Werden noch nicht zugelassene Prüfpräparate (außer Plazebos) eingesetzt, oder bereits zugelassene Prüfpräparate, die dem Prüfplan zufolge nicht gemäß ihrer Zulassung verwendet werden, übermittelt der Sponsor der Agentur alljährlich auf elektronischem Wege einen Bericht zur Unbedenklichkeit jedes Prüfpräparats, das in einer klinischen Prüfung, deren Sponsor er ist, verwendet wird.

[...]

1. Werden noch nicht zugelassene Prüfpräparate (außer Plazebos) eingesetzt, oder bereits zugelassene Prüfpräparate, die dem Prüfplan zufolge nicht gemäß ihrer Zulassung verwendet werden, übermittelt der Sponsor der Agentur **alljährlich alle sechs Monate** auf elektronischem Wege einen Bericht zur Unbedenklichkeit jedes Prüfpräparats, das in einer klinischen Prüfung, deren Sponsor er ist, verwendet wird.

[...]

Begründung

Eine sechsmonatige Berichtsfrist sollte aus Gründen der Patientensicherheit gelten.

Änderungsvorschlag 25

Artikel 40 (Bewertung durch die Mitgliedstaaten)

Vorschlag der Kommission

Änderungsvorschläge

- | | |
|--|---|
| <p>1. Die Agentur leitet den maßgeblichen Mitgliedstaaten die gemäß den Artikeln 38 und 39 übermittelten Informationen auf elektronischem Wege weiter.</p> <p>2. Bei der Bewertung der Informationen gemäß den Artikeln 38 und 39 arbeiten die Mitgliedstaaten zusammen.</p> | <p>1. Die Agentur leitet den maßgeblichen Mitgliedstaaten die gemäß den Artikeln 38 und 39 übermittelten Informationen auf elektronischem Wege weiter.</p> <p>2. Bei der Bewertung der Informationen gemäß den Artikeln 38 und 39 arbeiten die Mitgliedstaaten zusammen.</p> <p><u>3. Bei der Bewertung der Informationen wird die betreffende Ethik-Kommission beteiligt.</u></p> |
|--|---|

Begründung

Aus Gründen der Patientensicherheit erforderliche Angleichung um die nach den Artikeln 16 und 17 der Richtlinie 2001/20/EG vorgesehene Einbeziehung der Ethik-Kommission in die Information über unerwünschte und schwerwiegende Ereignisse.

Änderungsvorschlag 26

Artikel 49 (Meldung schwerwiegender Verstöße)

Vorschlag der Kommission

Änderungsvorschläge

2. Im Sinne dieses Artikels bezeichnet ein „schwerwiegender Verstoß“ einen Verstoß durch den die Sicherheit und Rechte der Probanden oder die Zuverlässigkeit und Solidität der im Rahmen der klinischen Prüfung gewonnenen Daten wahrscheinlich erheblich beeinträchtigt werden.

2. Im Sinne dieses Artikels bezeichnet ein „schwerwiegender Verstoß“ einen Verstoß durch den die Sicherheit, ~~die~~und Rechte und das Wohlergehen der Probanden oder die Zuverlässigkeit und Solidität der im Rahmen der klinischen Prüfung gewonnenen Daten wahrscheinlich erheblich beeinträchtigt werden.

Begründung

Angleichung an Ziffer 6 der Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki (Seoul 2008) sowie Artikel 1 Abs. 2 und Art. 2k) der Richtlinie 2001/20/EG.

Änderungsvorschlag 27

Artikel 73 (Nationaler Entschädigungsmechanismus)

| Vorschlag der Kommission | Änderungsvorschläge |
|---|---|
| <p>1. Die Mitgliedstaaten richten einen nationalen Entschädigungsmechanismus für den Ausgleich von Schäden gemäß Artikel 72 ein.</p> <p>2. Der Sponsor erfüllt die Anforderungen des Artikels 72, indem er einen solchen nationalen Entschädigungsmechanismus nutzt.</p> <p>3. Die Nutzung des nationalen Entschädigungsmechanismus ist kostenfrei, wenn die klinische Prüfung zum Zeitpunkt der Einreichung des Antrags auf Genehmigung der betreffenden klinischen Prüfung objektiv nicht dazu dienen sollte, eine Zulassung für ein Arzneimittel zu erhalten.</p> <p>Für die Nutzung des nationalen Entschädigungsmechanismus im Rahmen anderer klinischer Prüfungen kann eine Gebühr erhoben werden. Die Mitgliedstaaten legen die Gebühr unter Berücksichtigung der Risiken der klinischen Prüfung, der möglichen Schäden und der Wahrscheinlichkeit von Schadensersatzforderungen auf Kostendeckungsbasis fest.</p> | <p>1. Die Mitgliedstaaten richten einen nationalen Entschädigungsmechanismus für den Ausgleich von Schäden gemäß Artikel 72 ein.</p> <p>2. Der Sponsor erfüllt die Anforderungen des Artikels 72, indem er einen solchen nationalen Entschädigungsmechanismus nutzt.</p> <p>3. Die Nutzung des nationalen Entschädigungsmechanismus ist kostenfrei, wenn die klinische Prüfung zum Zeitpunkt der Einreichung des Antrags auf Genehmigung der betreffenden klinischen Prüfung objektiv nicht dazu dienen sollte, eine Zulassung für ein Arzneimittel zu erhalten.</p> <p>Für die Nutzung des nationalen Entschädigungsmechanismus im Rahmen anderer klinischer Prüfungen kann eine Gebühr erhoben werden. Die Mitgliedstaaten legen die Gebühr unter Berücksichtigung der Risiken der klinischen Prüfung, der möglichen Schäden und der Wahrscheinlichkeit von Schadensersatzforderungen auf Kostendeckungsbasis fest.</p> |

Begründung

Bei der vorgeschlagenen Regelung ist unklar, durch welche Stellen der Entschädigungsmechanismus gespeist wird. Auch die Begründung zur Einrichtung eines solchen Mechanismus auf S. 10 des VO-E ist unschlüssig. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist nicht absehbar, welche Auswirkungen auf die Haftungssysteme der Mitgliedstaaten verbunden wären.

Änderungsvorschlag 28

Artikel 83 (Einmalige Gebühr für Tätigwerden eines Mitgliedstaats)

Vorschlag der Kommission

Änderungsvorschläge

Ein Mitgliedstaat verlangt für eine Bewertung gemäß den Kapiteln II und III nie mehrere Zahlungen an unterschiedliche an dieser Bewertung des Antrags beteiligte Stellen.

~~Ein Mitgliedstaat verlangt für eine Bewertung gemäß den Kapiteln II und III nie mehrere Zahlungen an unterschiedliche an dieser Bewertung des Antrags beteiligte Stellen.~~

Begründung

Fragen der Gebührenerhebung sind durch die Mitgliedstaaten zu bestimmen.

Änderungsvorschlag 29

Artikel 91 (Aufhebung)

Vorschlag der Kommission

Änderungsvorschläge

| | |
|--|---|
| <p>2. Abweichend von Absatz 1 gilt für eine klinische Prüfung, für die der Antrag auf Genehmigung vor dem in Artikel 92 Absatz 2 [Datum des Inkrafttretens] genannten Datum gemäß der Richtlinie 2001/20/EG eingereicht wurde, noch bis zum [<i>bitte genaues Datum – fünf Jahre nach Veröffentlichung dieser Verordnung – einfügen</i>] die genannte Richtlinie.</p> <p>[...]</p> | <p>2. Abweichend von Absatz 1 gilt für eine klinische Prüfung, für die der Antrag auf Genehmigung vor dem in Artikel 92 Absatz 2 [Datum des Inkrafttretens] genannten Datum gemäß der Richtlinie 2001/20/EG eingereicht wurde, noch bis zum [<i>bitte genaues Datum – fünf Jahre nach Veröffentlichung dieser Verordnung – einfügen</i>] die genannte Richtlinie.</p> <p>[...]</p> |
|--|---|

Begründung

Die Richtlinie 2001/20/EG sollte für alle laufenden klinischen Prüfungen bis zu ihrem Ende gültig bleiben.

Änderungsvorschlag 30

Artikel 92 (Übergangsbestimmungen)

Vorschlag der Kommission

Änderungsvorschläge

Abweichend von Artikel 91 Absatz 1 darf eine klinische Prüfung, für die der Antrag auf Genehmigung zwischen dem [*bitte genaues Datum – zwei Jahre nach Veröffentlichung dieser Verordnung – einfügen*] und dem [*bitte genaues Datum – drei Jahre nach Veröffentlichung – einfügen*] eingereicht wurde, nach Maßgabe der Artikel 6, 7 und 9 der Richtlinie 2001/20/EG begonnen werden. Für die betreffende klinische Prüfung gilt die genannte Richtlinie noch bis zum [*bitte genaues Datum – fünf Jahre nach Veröffentlichung dieser Verordnung – einfügen*].

Abweichend von Artikel 91 Absatz 1 darf eine klinische Prüfung, für die der Antrag auf Genehmigung zwischen dem [*bitte genaues Datum – zwei Jahre nach Veröffentlichung dieser Verordnung – einfügen*] und dem [*bitte genaues Datum – drei Jahre nach Veröffentlichung – einfügen*] eingereicht wurde, nach Maßgabe der Artikel 6, 7 und 9 der Richtlinie 2001/20/EG begonnen werden. Für die betreffende klinische Prüfung gilt die genannte Richtlinie **noch bis zum [*bitte genaues Datum – fünf Jahre nach Veröffentlichung dieser Verordnung – einfügen*]-Ende der klinischen Prüfung.**

Begründung

s. Artikel 91

Änderungsvorschlag 31

Anhang I (Antragsdossier für den Erstantrag)

Vorschlag der Kommission

Änderungsvorschläge

| | |
|---|---|
| <p>[...] 4. Unbeschadet des Artikels 26 umfasst das Antragsdossier im Sinne von Artikel 14 nur die in den Abschnitten 11 bis 17 dieses Anhangs aufgeführten Unterlagen.</p> | <p>[...] 4. Unbeschadet des Artikels 26 umfasst das Antragsdossier im Sinne von Artikel 14 <u>nur</u> die in <u>Anhang I den Abschnitten 11 bis 17 dieses Anhangs</u> aufgeführten Unterlagen.</p> |
| <p>[...] 17. Dem Prüfplan sollte eine Zusammenfassung des Prüfplans beigefügt werden.</p> | <p>[...] 17. Dem Prüfplan sollte eine Zusammenfassung des Prüfplans <u>in der Landessprache jedes betroffenen Mitgliedstaates</u> beigefügt werden.</p> |
| <p>[...] 57. Außerdem ist eine Beschreibung der Qualifikation der Hauptprüfer anhand eines aktuellen Lebenslaufes und anderer relevanter Dokumente einzureichen. Frühere Fortbildungen in Bezug auf die Grundsätze der guten klinischen Praxis oder aus der Arbeit mit klinischen Prüfungen und Patientenbetreuung gewonnene Erfahrungen sind zu beschreiben.</p> | <p>[...] 57. Außerdem ist eine Beschreibung der Qualifikation der Hauptprüfer <u>und ihrer Stellvertreter</u> anhand eines aktuellen Lebenslaufes und anderer relevanter Dokumente einzureichen. Frühere Fortbildungen in Bezug auf die Grundsätze der guten klinischen Praxis oder aus der Arbeit mit klinischen Prüfungen und Patientenbetreuung gewonnene Erfahrungen sind zu beschreiben.</p> |
| <p>58. Besondere Umstände – wie beispielsweise wirtschaftliche Interessen –, die die Unparteilichkeit der Hauptprüfer beeinflussen könnten, sind darzulegen.</p> | <p>58. Besondere Umstände – wie beispielsweise wirtschaftliche Interessen –, die die Unparteilichkeit der Hauptprüfer <u>und ihrer Stellvertreter</u> beeinflussen könnten, sind darzulegen.</p> |
| <p>[...] 59. Es ist eine schriftliche Erklärung des Leiters der Klinik/Einrichtung in der Prüfstelle oder entsprechend dem System im jeweiligen Mitgliedstaat einer anderen zuständigen Person einzureichen, in der die Eignung der Einrichtung bestätigt wird.</p> | <p>[...] 59. Es ist eine schriftliche Erklärung des Leiters der Klinik/Einrichtung in der Prüfstelle oder entsprechend dem System im jeweiligen Mitgliedstaat einer anderen zuständigen Person einzureichen, in der die Eignung der Einrichtung bestätigt wird. <u>Die Erklärung soll Einzelangaben zur personellen, sachlichen und räumlichen Ausstattung der Prüfstelle sowie Angaben zu den in der Prüfstelle laufenden und geplanten klinischen Studien im selben Indikationsbereich umfassen.</u></p> |
| <p>[...]</p> | <p>[...]</p> |

| | |
|--|---|
| <p>60. Es sind Informationen zu finanziellen Transaktionen und an die Probanden und Prüfer/die Prüfstelle für die Teilnahme an der klinischen Prüfung gezahlten Entschädigungen einzureichen.</p> <p>61. Sofern vorhanden ist eine Beschreibung der Vereinbarungen zwischen dem Sponsor und der Prüfstelle einzureichen.</p> | <p>60. Es sind Informationen zu finanziellen Transaktionen und an die Probanden und Prüfer/die Prüfstelle für die Teilnahme an der klinischen Prüfung gezahlten Entschädigungen einzureichen.</p> <p>61. Sofern vorhanden ist eine Beschreibung der Vereinbarungen zwischen dem Sponsor und der Prüfstelle einzureichen.</p> <p><u>62. Es sind Angaben zur Finanzierung der klinischen Prüfung einzureichen.</u></p> |
|--|---|

Begründung

Zu Abschnitt 1 Nr. 4

Die Bewertung durch einen zusätzlich betroffenen Mitgliedstaat umfasst die in Teil II des Bewertungsberichts behandelten Aspekte und entspricht insoweit der Bewertung durch die betroffenen Mitgliedstaaten nach Artikel 7 VO-E. Zudem ist eine Bewertung z. B. der Konformität mit den Artikeln 46, 47 und 72 ohne eine Kenntnis z. B. des Prüfplans nicht möglich. Zusätzlich betroffene Mitgliedstaaten sollten daher die in Anhang I aufgeführten Unterlagen vollständig erhalten.

Zu Abschnitt 4 Nr. 17

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

Zu Abschnitt 13 Nr. 57f.

Die Benennung eines Stellvertreters des Hauptprüfers ist erforderlich, da der Stellvertreter in Abwesenheit des Hauptprüfers in vollem Umfang die gleiche Verantwortung trägt wie der Hauptprüfer. Aus Gründen des Patientenschutzes ist es daher erforderlich, dass die Bewertung der Eignung des Prüfers nach Art. 7 Abs. 1 lit. e) VO-E auch die Bewertung der Eignung seines Stellvertreters mit umfasst.

Zu Abschnitt 14 (Nr. 59)

Eine alleinige Bestätigung des Leiters einer Einrichtung, dass die Prüfstelle zur Durchführung einer Studie geeignet sei, ist für die nach Art. 7 Abs. 1 lit. f) VO-E vorgesehene Bewertung der Eignung der Prüfstelle durch den betroffenen Mitgliedstaat nicht ausreichend. Die vorgeschlagenen Ergänzungen ergeben sich aus den Anforderungen nach Abschnitt 4.2 der ICH-GCP-Leitlinie.

Zu Abschnitt 16 (Nr. 60 bis 62 neu)

Eine ausreichende Finanzierung ist Voraussetzung für die ordnungsgemäße Durchführung einer klinischen Prüfung. Der Vorschlag dient der Angleichung an Abschnitt 6.14 der ICH-GCP-Leitlinie, wonach der Prüfplan Angaben zur Finanzierung der klinischen Prüfung enthalten soll.