



Positionspapier der Bundesärztekammer

zu dem Vorschlag für eine Verordnung
des Europäischen Parlaments und des Rates
über In-vitro-Diagnostika [KOM (2012) 541]
vom 26.09.2012

unter Berücksichtigung der Fassung des Rates vom 11.06.2015 und
21.09.2015

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

Berlin, 23.10.2015

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Patientensicherheit durch die neue IVD-Verordnung gewährleisten

Für die Bundesärztekammer sind die folgenden Aspekte von zentraler Bedeutung:

- Patientensicherheit vor schneller Markteinführung

Analog zum Vorschlag für die Medizinprodukte-Verordnung muss auch für In-vitro-Diagnostika der Klassen C und D mit einem erhöhten Risiko eine Verpflichtung zur Durchführung von Leistungsstudien vorgesehen werden. Nur auf diese Weise kann Patientensicherheit wirksam gewährleistet werden (vgl. Nr. 15 der folgenden Empfehlungen).

- Der klinische Nutzen von In-vitro-Diagnostika muss vor der Markteinführung belegt sein

Vor dem Inverkehrbringen eines In-vitro-Diagnostikums muss auf der Basis klinischer Daten nicht nur der Nachweis der allgemeinen Sicherheits- und Leistungsanforderungen erbracht werden. Zusätzlich ist der Nachweis des klinischen Nutzens erforderlich, der die positiven Auswirkungen eines Produkts auf die Gesundheit einer Person belegt (vgl. Nr. 2 bis 4 der folgenden Empfehlungen).

- Verpflichtende Überwachung von Leistungsstudien durch die Mitgliedstaaten

Die Überwachung von Leistungsstudien durch die Mitgliedstaaten muss verpflichtend vorgesehen sein. Anderenfalls ist zu befürchten, dass Leistungsstudien vorzugsweise in Staaten durchgeführt werden, die auf eine Überwachung verzichten (vgl. Nr. 10 und 11 der folgenden Empfehlungen).

- Qualifikation der Prüfer sichern

Insbesondere mit Blick auf die Sicherheit, die Rechte und das Wohlergehen der Teilnehmer einer Leistungsstudie ist eine ärztliche bzw. zahnärztliche Qualifikation des Prüfers für eine adäquate Probandenbetreuung erforderlich (vgl. Nr. 18 der folgenden Empfehlungen).

- Transparenter Zugang zu relevanten Daten und Ergebnissen der Leistungsstudien

Die Ethik-Kommissionen müssen, um ihrer Prüfungstätigkeit nachkommen zu können, Zugriff auf alle dafür relevanten Antragsdokumente erhalten (vgl. Nr. 22 der folgenden Empfehlungen).

Die Allgemeinheit soll sich umfänglich über Leistungsstudien informieren können. Relevante Dokumente wie z. B. der Prüfplan müssen öffentlich zugänglich sein (vgl. Nr. 23 der folgenden Empfehlungen).

Die Bundesärztekammer unterbreitet unter Bezug auf zentrale ethische Prinzipien und ärztlichen Überzeugungen die folgenden Empfehlungen zu dem Verordnungsvorschlag:

Empfehlungen zum Vorschlag für eine Verordnung (EU) über In-vitro-Diagnostika (Stellungnahme des Rates vom 21.09.2015)

Teil I: Technische Hinweise

Thema	Fundstelle	Anmerkungen BÄK
1. Deklaration von Helsinki	Erwägungsgrund 43, Anhang XII Ziffer 2.3, 2 t)	<p>In Erwägungsgrund 43 ist ein Verweis auf die Deklaration von Helsinki vorgesehen. Dieses wird begrüßt. Allerdings sollte darüber hinaus auch an der einschlägigen Stelle in der Verordnung (Anhang XIV) ein entsprechender Verweis aufgenommen werden. Zudem sollte kein dynamischer, sondern ein statischer Verweis auf die zuletzt 2013 geänderte Fassung erfolgen.</p> <p>Änderungsvorschlag 1 zu Erwägungsgrund 43:</p> <p>„Außerdem sollten die Bestimmungen [...] mit der neuesten Fassung [...] der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes über die ethischen Grundsätze für die medizinische Forschung am <i>Menschen</i> in der Fassung der 64. Generalversammlung 2013 in Fortaleza im Einklang stehen.“</p> <p>Änderungsvorschlag 2 zu Anhang XIV Ziffer 1, 3.12:</p> <p>„(t) Erklärung über die Einhaltung der anerkannten ethischen Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen, insbesondere der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes in der Fassung der 64. Generalversammlung 2013 in Fortaleza, und der Grundsätze der guten klinischen Praxis im Bereich der klinischen Leistungsstudien sowie der geltenden Rechtsvorschriften.“</p>
2. Definition „Klinischer Nutzen“	Art. 2	Artikel 49a Abs. 3 sieht vor, dass die Mitgliedstaaten prüfen, ob die Leistungsstudie so angelegt ist, dass die potenziellen Restrisiken für die Probanden oder für Dritte nach der

Thema	Fundstelle	Anmerkungen BÄK
		<p>Risikominimierung gemessen an dem zu erwartenden klinischen Nutzen vertretbar sind. Deshalb muss der Begriff des „klinischen Nutzens“ ebenso wie in Art. 2 Ziffer 1 Abs. 37d VO (EU) MDD* in der VO (EU) IVD definiert werden.</p> <p>*(37d) "klinischer Nutzen" bezeichnet die positiven Auswirkungen eines Produkts auf die Gesundheit einer Person im Sinne aussagekräftiger, messbarer und patienten-relevanter klinischer Ergebnisse einschließlich der Diagnoseergebnisse oder eine positive Auswirkung auf das Patientenmanagement oder die öffentliche Gesundheit;</p>
<p>3. Begriffsbestimmung „klinische Leistungsstudie“</p>	<p>Art. 2 Abs. 1 Ziffer 33</p>	<p>Die unter 2) vorgeschlagene Einführung der Begriffsbestimmung des „klinischen Nutzens“ in Art. 2 Abs. 1 macht an einigen Stellen der Verordnung einen ergänzenden Verweis auf diesen erforderlich, um sicherzustellen, dass ein Produkt nicht nur die Sicherheits- und Leistungsanforderungen erfüllt, sondern auch den klinischen Nutzen aufweist.</p> <p>Änderungsvorschlag:</p> <p>„(33) [...] Leistungsstudie“ bezeichnet eine Studie zur Feststellung oder Bestätigung der klinischen Leistung und des klinischen Nutzens eines Produkts;</p> <p>„2. Das Produkt muss den allgemeinen Sicherheits- und Leistungsanforderungen genügen, die für seine Zweckbestimmung gelten sowie einen klinischen Nutzen aufweisen. Die allgemeinen Sicherheits- und Leistungsanforderungen sind in Anhang I aufgeführt.</p> <p>„3. Ein Der Nachweis der Einhaltung der allgemeinen Sicherheits- und Leistungsanforderungen sowie des klinischen Nutzens [...] muss eine Leistungsbewertung gemäß Artikel 47 umfassen.“</p>
<p>4. Leistungsbewertung</p>	<p>Art. 47 Abs. 1 S. 2 und Abs. 2 a)</p>	<p>Gegenstand der Leistungsbewertung darf nicht nur den Nachweis der wesentlichen sicherheits- und leistungsrelevanten Anforderungen sondern muss auch den klinischen</p>

Thema	Fundstelle	Anmerkungen BÄK
		<p>Nutzen umfassen.</p> <p>„1. [...]</p> <p>Der Hersteller spezifiziert und begründet den Grad der klinischen Evidenz, der erforderlich ist, um die Einhaltung der einschlägigen wesentlichen sicherheits- und leistungsrelevanten Anforderungen sowie des klinischen Nutzens nachzuweisen, und der den Merkmalen des Produkts und seiner Zweckbestimmung angemessen ist. [...]"</p>
<p>5. Begriffsbestimmung „Proband“</p>	<p>Art. 2 Abs. 1 Ziffer 37a</p>	<p>Dem Vorschlag des Rates nach fallen aufgrund der Formulierung des „Empfängers der Prüfprodukte“ nur solche Personen unter den Begriff des Probanden, die das Prüfprodukt zur Eigenanwendung erhalten haben oder Mitglied der Kontrollgruppe sind. Klarstellend muss die Formulierung also um die Anwendung des Produktes an einer Person erweitert werden.</p> <p>Änderungsvorschlag:</p> <p>„(37a) "Proband" bezeichnet eine Person, die entweder als Empfänger eines zur Leistungsbewertung bei der das Prüfprodukt angewendet wird oder die dieses empfängt oder die als Mitglied einer Kontrollgruppe an einer Leistungsstudie teilnimmt;“</p>
<p>6. Voraussetzung für die Durchführung von Leistungsstudien</p>	<p>Art. 49 Abs. 5</p>	<p>Es muss auch in der deutschen Textfassung sichergestellt werden, dass alle Voraussetzungen erfüllt werden und sie nicht nur am Beginn, sondern während der ganzen Leistungsstudie gegeben sind.</p> <p>(In Verbindung mit Artikel 56 (Veranlassung von Korrekturmaßnahmen durch den Mitgliedstaat))</p> <p>Änderungsvorschlag:</p> <p>„5. Der Sponsor kann darf mit der [...] die Leistungsstudie nur dann durchführen, unter folgenden Voraussetzungen beginnen, wenn und solange die nachfolgenden Voraussetzungen erfüllt sind: [...]"</p>

Thema	Fundstelle	Anmerkungen BÄK
<p>7. Verweigerung eines Antrags auf Genehmigung einer Leistungsstudie</p>	<p>Art. 48a Abs. 4 d)</p>	<p>Um sicherzustellen, dass die Vorgaben der Art. 48b (Schutzbedürftige Probanden; Notfälle) und 48c (Schadensersatz) der Verordnung erfüllt werden, ist die Vorschrift um diese Paragraphen zu ergänzen. Die Mitgliedstaaten müssen die Genehmigung auch dann verweigern können, wenn die Voraussetzungen der Art. 48b oder Art. 48c nicht erfüllt werden. Ein Verstoß gegen diese Vorschriften bliebe ansonsten verfahrensrechtlich folgenlos. Außerdem müsste ansonsten bei Nichtanhaltung eine Genehmigung erteilt werden, obwohl dies gegen das Recht des Mitgliedstaates verstieße.</p> <p>Durch die Ersetzung des Wortes „können“ durch das Wort „dürfen“ soll der Eindruck vermieden werden, es handele sich um eine Ermessensentscheidung. Zugleich wird den Mitgliedstaaten die Option eröffnet, Genehmigungen von Voraussetzungen (Nebenbestimmungen) abhängig zu machen.</p> <p>Änderungsvorschlag:</p> <p>„4. Die Mitgliedstaaten können dürfen die Genehmigung der klinischen Prüfung verweigern, falls</p> <p>[...]</p> <p>d) die Anforderungen des Artikels 48 sowie der aufgrund der Artikel 48 b und c von Seiten der Mitgliedsstaaten erlassenen Rechtsvorschriften nicht erfüllt sind oder</p> <p>[...]“</p>
<p>8. Voraussetzungen für den Sponsor für den Beginn einer Leistungsstudie</p>	<p>Art. 49 Abs. 5 a)</p>	<p>Das Hinzufügen der Art 48, 48b und 48cdieser Verordnung ist erforderlich, damit die Regelung mit Art. 49a Abs. 4 d harmoniert.</p> <p>Änderungsvorschlag:</p> <p>„5. Der Sponsor kann mit der [...] Leistungsstudie unter folgenden Voraussetzungen</p>

Thema	Fundstelle	Anmerkungen BÄK
		<p>beginnen:</p> <p>„a) bei [...] Leistungsstudien gemäß Artikel 48 Absatz 1 Buchstabe a und wenn die Probenahme kein erhebliches klinisches Risiko für den Probanden darstellt: unmittelbar nach dem Datum der Validierung des Antrags gemäß Absatz 4, sofern in den nationalen Rechtsvorschriften nichts anderes festgelegt ist und sofern die Regelungen gemäß Artikel 48 oder der aufgrund der Artikel 48b und 48c von Seiten der Mitgliedsstaaten erlassenen Rechtsvorschriften dieser Verordnung erfüllt sind und die zuständige Ethik-Kommission des betreffenden Mitgliedstaats eine Stellungnahme abgegeben hat, die nicht negativ ausgefallen ist und die gemäß dem Recht des betreffenden Mitgliedstaats für den gesamten Mitgliedstaat gültig ist;</p> <p>[...]“</p>
<p>9. Nachträgliche / zwischenzeitliche Anforderung von Informationen durch koordinierenden Mitgliedstaat an Sponsor</p>	<p>Art. 56 Abs. 2 b) neu</p>	<p>In dem aktuellen Verordnungsvorschlag fehlt eine Regelung zur Nachforderung von fehlenden Informationen während der inhaltlichen Prüfung des Antrags, die in Art. 56 Abs. 2 b) hinzugefügt werden soll. Der vorliegende Ergänzungsvorschlag nimmt den Art. 6 Abs. 8 der VO (EU) 536/2014 zur Grundlage und unterbreitet einen entsprechenden Regelungsvorschlag:</p> <p>Ergänzungsvorschlag:</p> <p>„Im Zeitraum zwischen Validierung und Berichtstag nach Absatz 3 b) darf einzig der koordinierende Mitgliedstaat auf der Grundlage der in Absatz 3 b) genannten Anmerkungen den Sponsor um zusätzliche Informationen ersuchen, wobei er die in Absatz 3 b) genannten Anmerkungen berücksichtigt. Um diese zusätzlichen Informationen vom Sponsor einzuholen und zu überprüfen, kann der koordinierende Mitgliedstaat die in Absatz 3 b) genannte Frist für die Übermittlung des abschließenden Bewertungsberichts an den Sponsor und die übrigen betroffenen Mitgliedstaaten um bis zu 31 Tage verlängern.</p> <p>Der Sponsor übermittelt die angeforderten zusätzlichen Informationen innerhalb einer vom koordinierenden Mitgliedstaat gesetzten Frist, die zwölf Tage ab dem</p>

Thema	Fundstelle	Anmerkungen BÄK
		<p><i>Eingang des Informationsersuchens nicht überschreiten darf.</i></p> <p><i>Nach Eingang der zusätzlichen Informationen überprüfen die betroffenen Mitgliedstaaten gemeinsam mit dem koordinierenden Mitgliedstaat alle zusätzlichen vom Sponsor übermittelten Informationen zusammen mit dem ursprünglichen Antrag und teilen einander alle Anmerkungen mit, die für den Antrag von Belang sind. Die koordinierte Überprüfung wird innerhalb von höchstens zwölf Tagen ab dem Eingang der zusätzlichen Informationen durchgeführt, und die weitere Konsolidierung wird innerhalb von höchstens sieben Tagen nach Abschluss der koordinierten Überprüfung durchgeführt.</i></p> <p><i>Bei der Erstellung der endgültigen Fassung des Bewertungsberichts berücksichtigt der koordinierende Mitgliedstaat gebührend die Anmerkungen der betroffenen Mitgliedstaaten und dokumentiert, in welcher Weise alle diese Anmerkungen behandelt wurden.</i></p> <p><i>Legt der Sponsor innerhalb der vom koordinierenden Mitgliedstaat gemäß Unterabsatz 2 gesetzten Frist keine zusätzlichen Informationen vor, gilt der Antrag in allen betroffenen Mitgliedstaaten als hinfällig. Sowohl das Ersuchen um zusätzliche Informationen als auch die zusätzlichen Informationen werden über das Elektronische System für klinische Prüfungen übermittelt.“</i></p>

Teil II: Inhaltliche Aspekte

Thema	Fundstelle	Anmerkungen BÄK
10. Begriffsbestimmung „Inspektion“	Art. 2 Abs. 45c neu	<p>Der Verordnungsvorschlag enthält anders als die Verordnung (EU) Nr. 536/2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln keine Regelungen über Inspektionen. Ob die Durchführung klinischer Prüfungen durch die Mitgliedstaaten überprüft wird, darf nicht ihnen überlassen bleiben. Andernfalls könnte die Entscheidung hierzu von der Bereitstellung entsprechender Haushaltsmittel abhängig sein. Zudem könnte dies dazu führen, dass klinische Prüfungen vorzugsweise in Staaten durchgeführt werden, die von einer Überwachung absehen. Ein konkreter Formulierungsvorschlag wird als Artikel 57a unterbreitet, s. u.</p> <p>Ergänzungsvorschlag:</p> <p>„(45c (neu)) „Inspektion“ bezeichnet eine offiziell von einer zuständigen Behörde durchgeführte Überprüfung von Unterlagen, Einrichtungen, Aufzeichnungen, Qualitätssicherungssystemen und allen sonstigen Ressourcen, die nach Ansicht der zuständigen Behörde im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung stehen und die sich in der Prüfstellen, in den Einrichtungen des Sponsors und / oder des Auftragsforschungsinstituts oder in sonstigen Einrichtungen befinden können, die nach Ansicht der zuständigen Behörde inspiziert werden sollten;“</p>
11. Beaufsichtigung durch die Mitgliedstaaten	Art. 57a (neu)	<p>Der Verordnungsvorschlag enthält anders als die Verordnung (EU) Nr. 536/2014 keine Regelungen über Inspektionen durch die Mitgliedstaaten. Ob die Durchführung klinischer Prüfungen durch die Mitgliedstaaten überprüft wird, darf nicht ihnen überlassen bleiben. Andernfalls könnte die Entscheidung hierzu von der Bereitstellung entsprechender Haushaltsmittel abhängig sein. Zudem könnte dies dazu führen, dass klinische Prüfungen vorzugsweise in Staaten durchgeführt werden, die von einer Überwachung absehen. Der konkrete Formulierungsvorschlag orientiert sich an Art. 78 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014.</p> <p>Ergänzungsvorschlag:</p>

Thema	Fundstelle	Anmerkungen BÄK
		<p>„Art. 57a Inspektionen durch die Mitgliedstaaten</p> <p>(1) Die Mitgliedstaaten ernennen Inspektoren zur Durchführung von Inspektionen zur Überwachung der Einhaltung dieser Verordnung. Sie tragen dafür Sorge, dass diese Inspektoren angemessen qualifiziert und geschult sind.</p> <p>(2) Inspektionen werden in der Verantwortung desjenigen Mitgliedstaats durchgeführt, in dem die Inspektion stattfindet.</p> <p>(3) Beabsichtigt ein betroffener Mitgliedstaat, eine Inspektion in seinem Hoheitsgebiet oder in einem Drittstaat in Bezug auf eine klinische Prüfung vorzunehmen, die in mehreren Mitgliedstaaten durchgeführt wird, unterrichtet er die anderen betroffenen Mitgliedstaaten und die Kommission über das elektronische System für klinische Prüfungen von seiner Absicht und teilt ihnen nach der Inspektion deren Ergebnisse mit.</p> <p>(4) Nichtkommerzielle Sponsoren können von gegebenenfalls anfallenden Inspektionsgebühren befreit werden.</p> <p>(5) Um die vorhandenen Ressourcen effizient zu nutzen und Doppelarbeit zu vermeiden, koordiniert die Agentur die Zusammenarbeit zwischen den betroffenen Mitgliedstaaten bei Inspektionen, die in Mitgliedstaaten oder in Drittländern durchgeführt werden.</p> <p>(6) Nach einer Inspektion erstellt der Mitgliedstaat, unter dessen Verantwortung die Inspektion durchgeführt wurde, einen Inspektionsbericht. Der Mitgliedstaat macht den Inspektionsbericht der inspizierten Stelle sowie dem Sponsor der betreffenden klinischen Prüfung zugänglich und speist ihn in das elektronische System für klinische Prüfungen ein.</p> <p>(7) Die Kommission legt im Wege von Durchführungsrechtsakten die Einzelheiten der Inspektionsverfahren einschließlich der Anforderungen an Qualifikation und Schulung der Inspektoren fest.“</p>

Thema	Fundstelle	Anmerkungen BÄK
12. Regelungen für Produkte aus Eigenherstellung	Art. 4 Abs. 5c	<p>Die derzeitige Formulierung führt als „Schutzklausel für kommerzielle Anbieter“ dazu, dass ein Produkt aus Eigenherstellung u.a. nur verwendet werden darf, wenn es kein gleichwertiges auf dem Markt verfügbares Produkt gibt. Für diese Anforderung/Bevorzugung kommerzieller Anbieter gibt es jedoch keine sachliche Rechtfertigung, sodass eine Streichung der Vorschrift gefordert wird. Es ist nicht nachvollziehbar, warum ein Produkt aus Eigenherstellung nur unter Beachtung aller Vorgaben der Verordnung entwickelt und verwendet werden darf, wenn es kein gleichwertiges auf dem Markt verfügbares Produkt gibt</p> <p>Änderungsvorschlag: Forderung nach einer Streichung von Art. 4 Abs. 5c</p> <p>b) Die Gesundheitseinrichtung belegt in ihrer Dokumentation, dass sie hinreichend geprüft hat, ob die spezifischen Bedürfnisse der Patientenzielgruppe nicht bzw. auf dem angezeigten Leistungsniveau nicht durch ein gleichwertiges auf dem Markt verfügbares Produkt befriedigt werden können.</p>
13. Versicherung	Art. 8 Abs. 11 Satz 1	<p>Dadurch, dass dem Hersteller in der bisherigen Fassung des Verordnungsentwurfes aufgegeben wird, den Abschluss einer Versicherung oder Vorkehrungen für finanzielle Garantien bloß zu erwägen, besteht keine Verpflichtung zum Abschluss einer solchen Versicherung. Dies ist jedoch erforderlich, um eine Absicherung der Patienten, Anwender oder Dritter bei Schäden, die ihnen aufgrund schadhafter Produkte entstehen, auch im Fall der Insolvenz des Herstellers zu garantieren.</p> <p>Änderungsvorschlag:</p> <p>„Natürliche oder juristische Personen haben bei Schäden, die durch ein schadhaftes Produkt verursacht wurden, Anspruch auf Schadensersatz gemäß dem geltenden Unionsrecht und dem geltenden nationalen Recht.</p> <p>Die Hersteller ziehen zu diesem Zweck in Betracht, eine geeignete Versicherung abzuschließen oder Vorkehrungen für entsprechende finanzielle Garantien zu treffen, um durch schadhafte Produkte entstehende Kosten zu decken.</p>

Thema	Fundstelle	Anmerkungen BÄK
		<i>Die Hersteller schließen eine geeignete Versicherung ab oder treffen andere angemessene Vorkehrungen für entsprechende finanzielle Garantien, um durch schadhafte Produkte entstehende Kosten zu decken.“</i>
14. Ergänzung der Quellen für die Leistungsbewertung	Art. 47 Abs. 3	<p>Die Verordnung sollte näher konkretisieren, auf welcher Datenbasis die Leistungsbewertung sowie insbesondere wann klinische Leistungsstudien durchzuführen sind. Eine Orientierung an den Formulierungen des Art. 49 Abs. 2 der VO (EU) MDD (in der Fassung des Rates vom 21.09.2015)* wird vor diesem Hintergrund empfohlen.</p> <p>* 2. Eine klinische Bewertung erfolgt nach einem genau definierten und methodisch soliden Verfahren, das sich auf [...] folgende Grundlagen stützt:</p> <p>a) eine kritische Bewertung der einschlägigen derzeit verfügbaren wissenschaftlichen Literatur über Sicherheit, Leistung, Konzeptionsmerkmale und Zweckbestimmung des Produkts; dabei müssen folgende Bedingungen erfüllt sein:</p> <p>– das Produkt, das [...] Gegenstand der klinischen Bewertung für die bestimmungsgemäße Verwendung ist, ist dem Produkt, auf das sich die Daten beziehen, gemäß Anhang XIII Teil A Abschnitt 4a nachgewiesenermaßen gleichwertig</p> <p>und</p> <p>– die Daten zeigen in geeigneter Weise die Übereinstimmung mit den einschlägigen Sicherheits- und Leistungsanforderungen;</p> <p>b) eine kritische Bewertung der Ergebnisse aller klinischen Prüfungen, wobei genau darauf geachtet wird, ob die Prüfungen gemäß den Artikeln 50 bis 60 und Anhang XIV durchgeführten wurden;</p> <p>c) [...]</p> <p>d) eine Prüfung der gegebenenfalls derzeit verfügbaren alternativen Behandlungsoptionen für diesen Zweck.</p>

Thema	Fundstelle	Anmerkungen BÄK
<p>15. Erfordernis zur Durchführung von klinischen Leistungsstudien bei Produkten der Klassen C und D</p>	<p>Art. 47 Abs. 3 b neu</p>	<p>Klinische Leistungsstudien mit den betreffenden IVD sind erforderlich, sofern es sich um Produkte der Klassen C und D gemäß Anhang VII (Klassifizierungskriterien, s. Änderungsvorschlag 2) handelt. Eine Orientierung an den Formulierungen des Art. 49 Abs. 2a der VO (EU) MDD (in der Fassung des Rates vom 21.09.2015)* wird vor diesem Hintergrund empfohlen.</p> <p><i>* 2a. Im Falle von implantierbaren Produkten und Produkten der Klasse III werden klinische Prüfungen durchgeführt, es sei denn,</i></p> <p><i>– das betreffende Produkt wurde durch Änderungen eines bereits von demselben Hersteller in Verkehr gebrachten Produkts konzipiert;</i></p> <p><i>[...] [...]</i></p> <p><i>der Hersteller hat nachgewiesen, dass das geänderte Produkt dem in Verkehr gebrachten Produkt gemäß Anhang XIII Teil A Abschnitt 4a gleichwertig ist, und dieser Nachweis ist von der benannten Stelle bestätigt worden;</i></p> <p><i>und</i></p> <p><i>– die klinische Prüfung des in Verkehr gebrachten Produkts reicht aus, um nachzuweisen, dass das geänderte Produkt die einschlägigen Sicherheits- und Leistungsanforderungen erfüllt.</i></p> <p><i>In diesem Fall prüft die benannte Stelle, dass der Plan für die klinische Weiterverfolgung nach dem Inverkehrbringen zweckdienlich ist und Studien nach dem Inverkehrbringen beinhaltet, um Sicherheit und Leistung des Produkts nachzuweisen. In Bezug auf Unterabsatz 1 kann ein Hersteller nur dann versuchen, die Verwendung von Daten eines nachgewiesenermaßen gleichwertigen Produkts eines anderen Hersteller zu rechtfertigen, wenn ein eindeutiger Vertrag zwischen ihm und diesem Hersteller besteht, der einen durchweg uneingeschränkten Zugang zur technischen Dokumentation gestattet. Der Hersteller muss in der Lage sein, der benannten Stelle diesen Sachverhalt [...] eindeutig zu belegen und zudem</i></p>

Thema	Fundstelle	Anmerkungen BÄK
		<p>nachzuweisen, dass die ursprünglichen klinischen Prüfungen unter Einhaltung der Anforderungen dieser Verordnung durchgeführt wurden. Zusätzlich muss der Hersteller in der Lage sein, eine Beschreibung der Art der jeweiligen Änderungen vor-zulegen.</p> <p>In der Folge ist in Annex XII Ziff. 1.3.3 durch Aufnahme einer Definition der Gleichwertigkeit eines Produktes zu ersetzen (s.u. 16.).</p>
16. Definition der Gleichwertigkeit	Annex XII Ziff. 1.3.3 (neu)	<p>Eine Definition des u.a. in Anhang IX 3.1c verwendeten Begriffes der Gleichwertigkeit eines Produktes fehlt. Dieser sollte entsprechend Anhang XIII Teil A Ziff. 4a der VO (EU) MDD (in der Fassung des Rates vom 21.09.2015)* gefasst werden.</p> <p>* 4a. Eine klinische Bewertung kann sich nur auf klinische Daten zu einem ähnlichen Produkt stützen, dessen Gleichwertigkeit mit dem betreffenden Produkt nachgewiesen werden kann. Zum Nachweis der Gleichwertigkeit werden technische, biologische und klinische Merkmale herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> – technisch: sind von ähnlicher Bauart, werden unter ähnlichen Anwendungsbedingungen angewandt, haben ähnliche Spezifikationen und Eigenschaften (z.B. physikalisch-chemische Eigenschaften wie Energieintensität, Zugfestigkeit, Viskosität, Oberflächenbeschaffenheit, Wellenlänge, Software-Algorithmen), verwenden ähnliche Entwicklungsmethoden (falls zutreffend), haben ähnliche Funktionsgrundsätze und entscheidende Leistungsanforderungen. – biologisch: verwenden die gleichen Materialien oder Stoffe im Kontakt mit den gleichen menschlichen Geweben oder Körperflüssigkeiten für eine ähnliche Art und Dauer des Kontakts bei ähnlichem Abgabeverhalten der Stoffe einschließlich Abbauprodukten und herauslösbaren Bestandteilen ("leachables"). – klinisch: angewandt unter der gleichen klinischen Bedingung oder zum gleichen klinischen Zweck (einschließlich eines ähnlichen Schweregrads und Stadiums der Krankheit), an der gleichen Körperstelle, bei ähnlichen Patientenpopulationen (einschließlich Alter, Anatomie, Physiologie), haben die gleichen Anwender,

Thema	Fundstelle	Anmerkungen BÄK
		<p><i>erbringen eine ähnliche, maßgebliche und entscheidende Leistung gemäß der erwarteten klinischen Wirkung für einen speziellen Verwendungszweck.</i></p> <p><i>Diese Merkmale müssen sich so sehr gleichen, dass es keinen klinisch bedeutsamen Unterschied bei der klinischen Leistung und Sicherheit der Produkte gäbe. Eine Prüfung der Gleichwertigkeit muss sich stets auf eine angemessene wissenschaftliche Begründung stützen. Die Hersteller müssen eindeutig nachweisen können, dass sie über einen hinreichenden Zugang zu den Daten von Produkten, für die sie Gleichwertigkeit geltend machen, verfügen, um die behauptete Gleichwertigkeit belegen zu können.</i></p>
<p>17. Wissenschaftliche und ethische Überprüfung von Leistungsstudien</p>	<p>Art. 48 Abs. 4 S. 2</p>	<p>Art. 48 Abs. 4 kann so verstanden werden, dass die Ethik-Kommissionen in ihrem Prüfungsspektrum auf bestimmte Aspekte beschränkt wird. Dies verkennt, dass eine strikte Trennung zwischen der wissenschaftlichen und ethischen Überprüfung im Regelfall nicht möglich ist, da beide eng miteinander verknüpft sind und sich oft ineinander gegenseitig bedingen. Ethikkommissionen prüfen dabei – anders als nach der aktuellen Formulierung - auch solche Aspekte, die eher als wissenschaftlich deklariert werden können.</p> <p>Änderungsvorschlag:</p> <p>„Leistungsstudien werden einer wissenschaftlichen und ethischen Bewertung unterzogen. Die ethische Überprüfung <i>einschließlich der dafür relevanten wissenschaftlichen Aspekte</i> erfolgt durch eine Ethik-Kommission gemäß dem Recht des betreffenden Mitgliedstaats. [...]“</p>
<p>18. Prüfer einer Leistungsstudie Eignung der an der Durchführung einer Leistungsstudie mitwirkenden Personen</p>	<p>Art. 48 Abs. 8</p>	<p>Bei der Prüferdefinition ist aus Gründen der Sicherheit, der Rechte und des Wohlergehens der Teilnehmer ein relativer Arztvorbehalt entsprechend Art. 49 der VO (EU) 536/2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln aufzunehmen.</p> <p>Änderungsvorschlag:</p> <p>„8. Bei dem Prüfer handelt es sich um <i>einen Arzt oder Zahnarzt gemäß nationalem</i></p>

Thema	Fundstelle	Anmerkungen BÄK
		<p>Recht oder eine Person, die gemäß den nationalen Rechtsvorschriften einen Beruf ausübt, durch den sie aufgrund der dafür erforderlichen wissenschaftlichen Kenntnisse und Erfahrung bei der Patientenbetreuung in dem betreffenden Mitgliedstaat anerkanntermaßen für die Rolle als Prüfer qualifiziert ist. [...]“</p>
<p>19. Schutzbedürftige Probanden; Notfälle</p>	<p>Art. 48 b</p>	<p>Auch das ungeborene Leben ist schutzbedürftig, weshalb es in Anlehnung an § 20 Abs. 5 Nr. 2 MPG in der Aufzählung genannt werden sollte.</p> <p>Das Abstellen auf Personen, die einen Pflichtwehrdienst ableisten, ist aus Sicht der Bundesärztekammer nicht ausreichend.</p> <p>Es wird empfohlen, den Anwendungsbereich auf Soldaten auszuweiten.</p> <p>Änderungsvorschlag:</p> <p>„Um speziell die Rechte, die Sicherheit, die Würde und das Wohl schutzbedürftiger Probanden bei Leistungsstudien zu schützen, treffen die Mitgliedstaaten geeignete Maßnahmen für Leistungsstudien bei</p> <p>a) Minderjährigen,</p> <p>b) nicht einwilligungsfähigen Probanden,</p> <p>c) Ungeborenen,</p> <p>d) Schwangeren und Stillenden,</p> <p>e) Notfällen und/oder</p> <p>f) Personen in Pflegeeinrichtungen, Soldaten, Personen, die einen Pflichtwehrdienst ableisten, Personen, denen die Freiheit entzogen wurde, und Personen, die nach einer gerichtlichen Entscheidung nicht an klinischen Prüfungen teilnehmen dürfen.“</p>
<p>20. Einreichung des Antrags auf</p>	<p>Art. 49 Abs. 2</p>	<p>Die Ethik-Kommission(en) überprüfen gem. Art. 48 Abs. 4 ebenso wie die zuständigen</p>

Thema	Fundstelle	Anmerkungen BÄK
Genehmigung einer Leistungsstudie über das elektronische System		<p>Mitgliedstaaten die Leistungsstudien, sodass auch sie den Antrag über das elektronische System erhalten.</p> <p>Änderungsvorschlag:</p> <p>„Der Sponsor einer [...] Leistungsstudie gibt den Antrag in das elektronische System gemäß Artikel 51 ein und reicht ihn damit über dieses bei dem oder den Mitgliedstaat(en) sowie bei der/den jeweils zuständigen Ethik-Kommission/en ein, [...]“</p>
21. Interessenkonflikte der den Antrag bewertenden Personen	Art. 49a Abs. 1	<p>Zur Spezifizierung des in Art. 49a Abs. 1 adressierten Interessenkonfliktes sowie zur Herstellung diesbezüglicher Transparenz wird vorgeschlagen, die Regelung des Art. 9 Abs. 1 Unterabsatz 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 sinngemäß zu übernehmen.</p> <p>Ergänzungsvorschlag:</p> <p>„Um Unabhängigkeit und Transparenz zu gewährleisten, sorgen die Mitgliedstaaten dafür, dass Personen, die den Antrag zulassen und bewerten, keine finanziellen oder persönlichen Interessen haben, die Auswirkungen auf ihre Unparteilichkeit haben könnten. Diese Personen geben jährlich eine Erklärung über ihre finanziellen Interessen ab.“</p>
22. Elektronisches System für interventionelle klinische und andere für die Probanden mit Risiken verbundene [...] Leistungsstudien – Zugriffs-/Leserechte für die Ethik-Kommissionen	Art. 51 Abs. 2aa neu	<p>Insbesondere mit Blick auf die Prüfungstätigkeit der und Genehmigungspflicht durch die Ethik-Kommission gem. Art. 48 Abs. 4, sollte die zuständige Ethik-Kommission ausdrückliche Zugriffs-/Leserechte für alle unter Art. 51 Abs. 1 genannten Informationen erhalten.</p> <p>Ergänzungsvorschlag:</p> <p>„2aa. Die Ethik-Kommissionen nach Art. 50 Abs. 2 erhalten Zugang zu den in Absatz 1 dieser Vorschrift genannten Informationen.“</p>
23. Keine Veröffentlichung vertraulicher Geschäftsdaten, speziell des Handbuchs des	Art. 51 Abs. 1 c)	<p>Es muss ausdrücklich geregelt werden, dass der klinische Prüfplan nicht der Geheimhaltung gemäß Art. Art. 51 Abs. 4 unterliegt. Andernfalls könnte nach Art. 51 Abs. 4b) lit b) darauf geschlossen werden, dass der Prüfplan als „vertrauliche Daten“ von dem</p>

Thema	Fundstelle	Anmerkungen BÄK
Prüfers		<p>öffentlichen Zugang zum elektronischen System ausgeschlossen ist.</p> <p>Änderungsvorschlag:</p> <p>„In Zusammenarbeit mit den Mitgliedstaaten richtet die Kommission zu folgenden Zwecken ein elektronisches System ein [...], das sie verwaltet und pflegt:</p> <p>aa) Generierung der einmaligen Kennnummern für klinische Prüfungen [...];</p> <p>a) [...]</p> <p>ab) Funktion als Eingangspunkt für die Einreichung aller Anträge für klinische Prüfungen gemäß Artikel 51 Absatz 2 und den Artikeln 54, 55 und 58 sowie für alle sonstigen Dateneingaben und -verarbeitungen in diesem Zusammenhang;</p> <p>b) Informationsaustausch im Zusammenhang mit klinischen Prüfungen gemäß dieser Verordnung zwischen den Mitgliedstaaten untereinander und zwischen den Mitgliedstaaten und der Kommission [...], einschließlich der Informationen gemäß den Artikeln 51a und 56;</p> <p>ba) Informationen seitens des Sponsors gemäß Artikel 57;</p> <p>c) [...] Veröffentlichung des klinischen Prüfplans gemäß Anhang XIV Kapitel II Abschnitt 3;</p> <p>d) Meldungen schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und von Produktmängeln und diesbezügliche Aktualisierungen gemäß Artikel 59 [...];</p> <p>e) Erfassung der Berichte über klinische Prüfungen und deren Zusammenfassungen.“</p>
24. Leistungsstudien mit CE-gekennzeichneten Produkten	Art. 52 Abs. 1	<p>Zusätzliche invasive Verfahren können mit erheblichen Risiken für den Probanden einhergehen (z. B. Liquorentnahme). Deshalb ist es sachgerecht, auch in den Fällen des Art. 52 Abs. 1 Art. 48c für anwendbar zu erklären.</p>

Thema	Fundstelle	Anmerkungen BÄK
		<p>Die Bundesärztekammer empfiehlt zu überprüfen, ob der Verweis auf Art. 54 genügt, um in den Fällen des Art. 52 Abs. 1 den Beginn der klinischen Prüfung zu unterbinden.</p> <p>Änderungsvorschlag: Ergänzung Bestimmung gemäß Art 50d (Schadensersatz)</p> <p>„1. Wird eine [...] Leistungsstudie durchgeführt, die der weitergehenden Bewertung von gemäß Artikel 40 zum Tragen der CE-Kennzeichnung berechtigten Produkts im Rahmen der in dem ursprünglichen Konformitätsbewertungsverfahren genannten Zweckbestimmung dient (im Folgenden "Leistungsstudie nach dem Inverkehrbringen"), unterrichtet der Sponsor die betroffenen Mitgliedstaaten mindestens 30 Tage vor Beginn der Studie, falls Probanden dabei zusätzlichen invasiven oder belastenden Verfahren unterzogen werden. Die Mitteilung erfolgt über das in Artikel 51 genannte elektronische System. Zusammen mit dieser Mitteilung werden die Unterlagen gemäß Anhang XII Kapitel I und Anhang XIII übermittelt. Die Bestimmungen von Artikel 48 Absatz 6a Buchstaben b bis h und Buchstabe k, [...] Artikel 48c, Artikel 53, Artikel 54, Artikel 55 und Artikel 57 Absatz 6 sowie die einschlägigen Bestimmungen der Anhänge XII und XIII finden entsprechend Anwendung.“</p>
<p>25. Fristen koordiniertes Bewertungsverfahren</p>	<p>Art. 56 Abs. 3 3aa</p>	<p>Die Kommission kann gemäß Art. 56 Abs. 3 3aa im Wege von Durchführungsrechtsakten Verfahren und Fristen für eine koordinierte Bewertung unter Leitung des koordinierenden Mitgliedstaats festlegen.</p> <p>Die in dieser Verordnung bereits vorgesehenen Fristen dürfen dabei nicht unterschritten werden.</p> <p>Ergänzungsvorschlag:</p> <p>„Die Kommission kann im Wege von Durchführungsrechtsakten Verfahren und Fristen, welche die in dieser Verordnung bereits vorgesehenen Fristen nicht unterschreiten dürfen, für eine koordinierte Bewertung unter Leitung des koordinierenden Mitgliedstaats festlegen, die von den betroffenen Mitgliedstaaten bei ihrer Entscheidung über die Notifizierung des Antrags des Sponsors zu berücksichtigen sind. [...]“</p>

Thema	Fundstelle	Anmerkungen BÄK
<p>26. Einschränkung der Auflagenbefugnis bei klinischen Prüfungen, die in mehreren Mitgliedstaaten durchgeführt werden</p>	<p>Art. 56 Abs. 3 3ca</p>	<p>Es ist kein Grund dafür ersichtlich, die Auflagenbefugnis bei klinischen Prüfungen, die in mehreren Mitgliedstaaten durchgeführt werden, einzuschränken. Die Einschränkung kann zu einer nicht dem Verhältnismäßigkeitsgrundsatz entsprechenden Entscheidung der Mitgliedstaaten führen.</p> <p>Änderungsvorschlag:</p> <p>„3ca. Jeder betroffene Mitgliedstaat teilt dem Sponsor über das in Artikel 51 genannte elektronische System mit, ob er die klinische Prüfung genehmigt, unter Auflagen genehmigt oder eine Genehmigung ablehnt. Die Notifizierung erfolgt im Wege einer einzigen Entscheidung innerhalb von fünf Tagen ab dem Berichtstag. Die Genehmigung einer Leistungsstudie unter Auflagen ist nur möglich, wenn die Auflagen ihrer Art wegen zum Zeitpunkt der Genehmigung nicht erfüllt werden können.“</p>
<p>27. Aufzeichnung und Meldung der bei der Leistungsstudie auftretenden Ereignisse</p>	<p>Art. 57 Abs. 2 a) und Abs. 6</p>	<p>In dem Verordnungsentwurf muss an dieser Stelle klar gestellt werden, dass eine Meldung nur dann unterbleibt, wenn ein Kausalzusammenhang ausgeschlossen werden kann.</p> <p>Die Alternativformulierung (Änderungsvorschlag 1) ist aus Gründen des Probandenschutzes notwendig.</p> <p>Der Änderungsvorschlag 2 dient der Vermeidung von Inkonsistenzen:</p> <p>Änderungsvorschlag 1 (zu Abs. 2):</p> <p>„2. Der Sponsor meldet allen Mitgliedstaaten, in denen eine [...] Leistungsstudie durchgeführt wird, über das in Artikel 51 genannte elektronische System unverzüglich</p> <p>a) jedes schwerwiegende unerwünschte Ereignis, das einen Kausalzusammenhang mit dem [...] Produkt, dem Komparator oder dem [...] Verfahren der Studie aufweist oder bei dem ein Kausalzusammenhang durchaus möglich erscheint nicht ausgeschlossen ist,</p>

Thema	Fundstelle	Anmerkungen BÄK
		<p>[...]</p> <p>Änderungsvorschlag 2 (zu Abs. 6):</p> <p>6. Unbeschadet des Absatzes 5 gilt dieser Artikel in den Fällen des Art. 52 Abs. 1, wenn ein Kausalzusammenhang zwischen dem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis und dem vorstehenden Prüfverfahren festgestellt wurde nicht ausgeschlossen werden kann.“</p>