

Stellungnahme des vfa

zum

**Referentenentwurf des
Bundesministeriums für Gesundheit
(Stand 17.03.2017)**

für eine

**Verordnung über das Verfahren und die
Zusammenarbeit der Bundesoberbehörden
und der registrierten Ethik-Kommissionen
bei der Bewertung von
Genehmigungsanträgen für klinische
Prüfungen mit Humanarzneimitteln**

**Klinische-Prüfung-Verfahrensverordnung
(KPVVO)**

**Stellungnahme des vfa zum Referentenentwurf (Stand:
17.03.2017) für eine „Klinische-Prüfung-
Verfahrensverordnung“ (KPVVO)**

Seite 2/6

Generell ist der Ansatz des Referentenentwurfs zielführend, da in weiten Teilen auf die Regelungen des AMG nach dem 4. AMG-Änderungsgesetz Bezug genommen, ein klarer Verfahrensablauf für den internen Ablauf auf dem Weg zum nationalen Votum festgelegt und die klare Aufgabenteilung zwischen den beteiligten Bundesoberbehörden bzw. der national zuständigen Ethik-Kommission im Detail adressiert wird.

Aus Sicht des vfa besteht jedoch an verschiedenen Stellen noch Bedarf für Klarstellungen oder Nachbesserungen am Referentenentwurf zur KPVVO.

- Allgemeine Anmerkungen:

Beim Gesetzgebungsverfahren zum 4. AMG-Änderungsgesetz wurde immer wieder versichert, dass die Bearbeitungszeit für mono-nozentrische, klinische Prüfungen sich im Vergleich zur jetzigen Regelung in Deutschland nicht verlängern sollte, dies aber nicht im Gesetz fixiert werden könne – dies ist insbesondere wichtig im Hinblick auf die 14-tägige Frist bei aufeinander aufbauenden Prüfprotokollen. Im Entwurf der KPVVO ist dazu bedauerlicherweise nichts zu finden. Daher sollte im Entwurf eine entsprechende Klarstellung an einer geeigneten Stelle erfolgen. Entsprechende Ansätze gibt es nämlich auch in anderen EU-Ländern, und Deutschland sollte hier auf jeden Fall konkurrenzfähig und ein attraktiver Forschungsstandort bleiben.

In diesem Zusammenhang sollte auch die Zuordnung der zuständigen Ethik-Kommission bei monozentrischen klinischen Prüfungen klargestellt werden; es ist bisher nicht klar geregelt, ob der zu erstellende Geschäftsverteilungsplan der Ethik-Kommissionen nur für multizentrische klinische Prüfungen oder aber auch für monozentrische Prüfungen gelten soll.

Der vfa plädiert dafür, die bisherige lokale Zuständigkeit beizubehalten, da gerade bei Phase I-Studien häufig eine besondere Expertise benötigt wird und Deutschland als Standort für Phase I-Studien weiter attraktiv bleiben soll.

- Zu § 4 „Geschäftsverteilungsplan“:

In der Regelung zum Geschäftsverteilungsplan sollte unbedingt noch eingefügt werden, dass bei klinischen Prüfungen, die wegen der Begleitdiagnostik mit ionisierender Strahlung oder aufgrund

der Untersuchung von Radiopharmazeutika unter die Regelungen des in Kürze verabschiedeten neuen Strahlenschutzgesetzes (StrlSchG) fallen, ausschließlich eine auch beim BfS registrierte Ethik-Kommission nach den Vorgaben des Geschäftsverteilungsplan entsprechende Anträge übernehmen darf.

Seite 3/6

Die Notwendigkeit einer BfS-Genehmigung erfordert die Einbindung einer beim BfS registrierten Ethik-Kommission. Da kein gemeinsames Registrierungsverfahren nach AMG und StrlSchG vorgesehen ist, sollte zumindest bei der Verteilung entsprechender Anträge darauf geachtet werden, dass ein alternativer Geschäftsverteilungsplan erstellt wird, der nur Ethik-Kommissionen enthält, die beim BfS registriert sind. Die Festlegung der national zuständigen Ethik-Kommission würde dann bei entsprechenden Anträgen nur aus diesem zusätzlichen Geschäftsverteilungsplan erfolgen.

Dies könnte durch die Anfügung eines Absatzes 1a in § 4 erreicht werden:

(1a) Bei der Entscheidung über die Zuständigkeit der Ethik-Kommission für die Bearbeitung eines Antrags auf Genehmigung einer klinischen Prüfung nach der im Geschäftsverteilungsplan festgelegten Reihenfolge ist bei Anträgen, die auch unter die Regelungen des Strahlenschutzgesetzes fallen, zu berücksichtigen, dass die zuständige Ethik-Kommission auch beim Bundesamt für Strahlenschutz registriert ist.

Kommt es nicht zu einer entsprechenden Klarstellung, entstünde der Bedarf einer doppelten Bewertung eines Antrages durch zwei verschiedene Ethik-Kommissionen in voreinander unabhängigen Verfahren. Dies wäre für Antragsteller nicht akzeptabel, da mit entsprechenden Ineffizienzen, Zeitverzögerungen und ggf. Widersprüchen in den Bewertungen der beteiligten Ethik-Kommissionen zu rechnen ist. Auch würde dies einen zusätzlichen administrativen Aufwand darstellen und eine doppelte Gebührenerhebung verursachen.

- **Zu Abschnitt 5 insgesamt:**

Es sollte klargestellt werden, dass es sich bei den Angaben der Bearbeitungszeiten jeweils um Kalendertage handelt, wie dies auch in der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 vorgegeben ist.

- Zu §§ 8 Abs. 3 und 9 Abs. 9:

Seite 4/6

Die national zuständige Ethik-Kommission kann den Sponsor nach Artikel 14 Absatz 7 Satz 2, Absatz 8 Unterabsatz 5 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 um zusätzliche Informationen zu den in Teil II des Bewertungsberichts zu behandelnden Aspekten ersuchen. Hierbei sollte jedoch in der Begründung klargestellt werden, dass dieses Ersuchen um zusätzliche Informationen – wie in der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 vorgesehen - über das EU-Portal zu erfolgen hat.

Die aktuelle Formulierung in der Begründung im Referentenentwurf trifft dazu keine Aussagen, und ohne eine entsprechende Klarstellung bliebe die Frage nach den Kommunikationswegen bei entsprechenden Ersuchen einer Ethik-Kommission an den Antragsteller offen. Da die Verordnung (EU) Nr. 536/2014 hier klare Vorgaben macht, sollte dies explizit auch in die KPVVO aufgenommen werden – zumindest in der Begründung.

Hinweis: In der Begründung zu § 7 Abs. 3 ist bereits eine entsprechende Klarstellung aufgenommen worden; dies sollte auch in den jeweiligen Begründungen für die §§ 8 Abs. 3 und 9 Abs. 9 eingeführt werden.

- Zu § 12 „Gebühren“:

In § 12 Abs. 2 lautet die aktuelle Formulierung im Referentenentwurf:

(2) „Im Übrigen gelten für die Ethik-Kommissionen die gebührenrechtlichen Regelungen der Länder.“

Aus Sicht des vfa stellt sich dabei die Frage, was dieser Paragraph für Gebührentatbestände, die über die Anlage III hinausgehen, erfassen sollte. Bei den „übrigen“ Gebühren kann es sich eigentlich nur um Gebühren handeln, die für Aufgaben geltend gemacht werden können, die nicht im Rahmen der Erstellung des nationalen Votums nach den Vorgaben der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 anfallen. Die Verordnung (EU) Nr. 536/2014 gibt in den Artikeln 86 und 87 ganz klar vor, dass „...nie mehrere Zahlungen an unterschiedliche an dieser Bewertung des Antrags beteiligte Stellen...“ zu leisten sind. Auch heißt es im AMG ausdrücklich „... Die zuständige Bundesoberbehörde erhebt eine Gesamtgebühr im Sinne der Artikel 86 und 87 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014“. Absatz 2 in § 12 sollte daher ersatzlos gestrichen werden.

- Zu Anlage I „*Erklärung zur persönlichen Unabhängigkeit*“:

Seite 5/6

Im Hinblick auf Anlage I wäre es aus Klarstellungsgründen besser, die Erklärungen zu „*Angaben zur persönlichen Unabhängigkeit*“ unter Punkt 3 anders zu formulieren und nicht einen Frage/Antwort-Ansatz zu verfolgen:

„... Hiermit erkläre ich, dass

1. Ich **nicht** an der vorliegenden klinischen Prüfung beteiligt bin oder sein werden.
2. Ich **keinen** finanziellen oder persönlichen Nutzen...
3. **Kein** Interessenskonflikt ...“

Im Hinblick auf die jährlichen Erklärungen nach den Vorgaben der Anlage II ist der gewählte Ansatz jedoch sachgerecht; hier sehen wir keinen Anpassungsbedarf.

- Zu Anlage III „*Verzeichnis über die Höhe der Gebühren*“:

Gemäß der Begründung zu Abschnitt 2 der Anlage III erfolgt für jeden einzelnen Hauptprüfer und Prüfer eine Einzelprüfung anhand der Qualifikationsunterlagen – siehe Begründung zu Anlage III - 2.2.1:

„...Zusätzlich ist für jeden einzelnen Hauptprüfer und Prüfer eine Einzelprüfung anhand der vorgelegten Qualifikationsunterlagen, wie Lebensläufen oder Schulungsnachweisen, vorzunehmen. ...“

Aufgrund der gewählten Formulierung („*jeden einzelnen Hauptprüfer und Prüfer*“) ist zu befürchten, dass wir damit wieder in die Zeit vor der Regelung zu Prüfer und Stellvertreter zurückfallen. Deshalb sollte hier eine entsprechende Klarstellung erfolgen, zumal mit der Überarbeitung von § 4 Absatz 25 AMG im Rahmen des 4. Änderungsgesetzes eine Unterscheidung zwischen „*Prüfer*“ und „*Hauptprüfer*“ vorgenommen wurde. Hier wäre eine Klarstellung im Sinne der aktuell gültigen Regelung in § 4 Abs. 25 AMG notwendig, da die Regelung der EU-Verordnung hier keine ausreichende Abgrenzung vorsieht.

Daher sollte die sich mit der KPVVO bietende Chance unbedingt genutzt werden, zumindest in der Begründung das Gewollte ausdrücklich klarzustellen, dass es ausreichend ist, pro Prüfstelle einen Hauptprüfer und im Bedarfsfalle einen Prüfer (im Sinne des bisherigen Stellvertreters) im Rahmen der Antragstellung zu benennen und entsprechende Einzelqualifikationsnachweise nur für diese einzureichen. Diese Klarstellung könnte wie folgt lauten:

*„...Zusätzlich ist für jeden einzelnen Hauptprüfer und Prüfer eine Einzelprüfung anhand der vorgelegten Qualifikationsunterlagen, wie Lebensläufen oder Schulungsnachweisen, vorzunehmen. **Dabei ist es ausreichend, pro Prüfstelle einen Hauptprüfer und im Bedarfsfalle einen Prüfer als Stellvertreter zu benennen.** ...“*

Seite 6/6

Zwar müssen die Antragsteller die Prüfer nach den neuen Vorgaben des § 67 AMG nicht mehr melden, gemäß der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 Artikel 25 Nr. 1b müssen allerdings Qualifikationsdokumente zu „Prüfern“ im Dossier vorgelegt werden. Da im Rahmen von klinischen Prüfungen gerade an größeren Kliniken auf Ebene der ärztlichen Mitglieder des Prüfungsteams eine stärkere Fluktuation gegeben ist, ist eine solche Klarstellung notwendig. Würde die Meldung aller „Prüfer“ verlangt, müsste bei jeder Änderung am Prüfzentrum ein entsprechender Änderungsantrag gestellt und von den Ethik-Kommissionen bearbeitet werden. Dies würde einen unnötigen bürokratischen Aufwand darstellen, den es unbedingt zu vermeiden gilt.

Die Definition des Begriffes „Prüfungsteam“ in der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 erlaubt auch ausdrücklich, dass andere ärztliche Mitarbeiter als Mitglieder des Prüfungsteams studienbedingte Aufgaben (insbesondere die Aufklärung/Einwilligung des Patienten) unter der Verantwortung des Hauptprüfers im Rahmen der Studie übernehmen dürfen. Daher wäre eine einfache Klarstellung (pro Prüfstelle einen Hauptprüfer und ggf. im Bedarfsfalle einen Prüfer zu benennen) in der Begründung auch völlig ausreichend.

Weiterhin wird in Anhang III der Unterschied zwischen den Gebührenbestandteilen 2.3. und 2.3.1. nicht ausreichend klar formuliert. Nach unserem Verständnis beinhaltet 2.3. die Bewertung der grundsätzlichen Anforderungen an die Eignung aller Prüfstellen – also die vom Sponsor der klinischen Prüfung festgelegten Anforderungsprofile. Und bei 2.3.1 geht es auf Basis eines studienspezifischen Anforderungsprofils um die Bewertung der geplanten Prüfstellen. Auch dies sollte ggf. in der Begründung klar herausgearbeitet werden.

Abschließend stellt sich zu Punkt 6 die Frage, was von den dortigen Zeitvorgaben erfasst werden soll. Derzeit ist unklar, ob auch die Vorbereitung oder nur die Dauer des eigentlichen Meetings/wiss. Beratung inkludiert sein soll. Dies sollte in der Begründung klargestellt werden, um Missverständnisse bei der Gebührenerhebung zu vermeiden.