

Alles neu, macht die EU – Die Verordnung über klinische Prüfungen und ihre Auswirkungen auf das deutsche Recht

Susanna Dienemann, LL.M. und

Dr. Heike Wachenhausen

Alles neu, macht der Mai. In diesem Fall war es der EUGesetzgeber. Am 27. Mai dieses Jahres wurde die neue *Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG* im Amtsblatt der Europäischen Union veröffentlicht.¹

I. Einleitung – aktueller Stand

Die Verordnung basiert auf dem von der Europäischen Kommission (Kommission) am 17. Juli 2012 veröffentlichten Verordnungsvorschlag² zur Schaffung eines harmonisierten Rechtsrahmens für die Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln in Europa. Als Hauptziele der neuen Verordnung nannte die Kommission in ihrem Vorschlag die Schaffung hoher Standards für Patientensicherheit und Datenqualität, die Förderung multinationaler klinischer Prüfungen sowie mehr Transparenz. Während des eineinhalbjährigen Gesetzgebungsverfahrens zwischen der Veröffentlichung des Verordnungsvorschlags und der Verabschiedung der heutigen Verordnung³ durch das Europäische Parlament⁴ und den Rat⁵ wurde der Verordnungsvorschlag vielfach kritisiert. Im Fokus der Kritik standen die fehlende Berücksichtigung der Ethik-Kommissionen und die kurzen Bearbeitungsfristen für das neue Genehmigungsverfahren für klinische Prüfungen. Von deutscher Seite wurde insbesondere der Probandenschutz als nicht ausreichend bewertet und die Möglichkeit des Co-Sponsorings sollte gestrichen werden.⁶ Die nun veröffentlichte und in Kraft getretene⁷ neue Verordnung ist das Ergebnis zahlreicher Änderungsanträge, welche im federführenden Gesundheitsausschuss des Europäischen Parlaments (ENVI) bearbeitet wurden, und informeller Triloggespräche zwischen dem Rat, der Kommission und dem Europäischen Parlament. Die Verordnung wird abgesehen von Übergangsregelungen frühestens⁸ ab dem 28. Mai 2016 verbindliche Geltung erlangen. Als unmittelbar geltender und verbindlicher Rechtsakt der EU bewirkt die Verordnung, dass die heutigen nationalen Regelungen über die klinische Prüfung, in Deutschland das Arzneimittelgesetz (AMG) und die Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung, GCP-V) geändert werden müssen. Die Planung und Durchführung einer klinischen Prüfung ist kein kurzfristig geplantes Vorhaben, daher empfiehlt es sich, sich bereits heute mit den künftigen Regelungen auseinanderzusetzen. Der erste Teil (siehe II., III.) des vorliegenden Aufsatzes stellt die wesentlichen Inhalte bezogen auf die Verantwortlichkeiten und das Genehmigungsverfahren nach der neuen Verordnung dar. Der zweite Teil (siehe IV.) setzt sich kritisch mit den gesetzlichen Änderungen auseinander, die auf nationaler Ebene infolge der Verordnung vorzunehmen sein werden.

II. Verantwortlichkeiten

Die Verordnung stellt den allgemeinen Grundsatz auf, dass eine klinische Prüfung nur durchgeführt werden darf, „wenn (a) die Rechte, die Sicherheit, die Würde und das Wohl der Prüfungsteilnehmer geschützt sind und Vorrang vor allen sonstigen Interessen haben und (b) sie dafür konzipiert ist, zuverlässige und belastbare Daten zu liefern“.⁹ Dieser vor die Klammer von Detailregelungen gezogene Grundsatz ist für die Adressaten der neuen Verordnung als übergeordneter Orientierungspunkt für ihren jeweiligen Verantwortungsbereich im Rahmen der Planung, Genehmigung und Durchführung einer klinischen Prüfung zu verstehen. Die Adressaten der Verordnung sind insbesondere der Sponsor, der Prüfer und der Hauptprüfer einer klinischen Prüfung sowie die Mitgliedstaaten der Europäischen Union.¹⁰

1. Der Sponsor und das Co-Sponsoring

Die Verordnung definiert den Sponsor als *eine Person, ein Unternehmen, eine Einrichtung oder eine Organisation die bzw. das die Verantwortung für die Einleitung, das Management und die Aufstellung der Finanzierung einer klinischen Prüfung übernimmt*.¹¹ An dieser Definition macht sich aufgrund der Sprachfassung

bemerkbar, dass die Regelung aus der Feder des europäischen Gesetzgebers stammt. Bei Verwendung deutscher Gesetzessprache wäre eine Auflistung möglicher Einrichtungen entfallen und die Formulierung hätte gelaute, dass der Sponsor eine natürliche oder juristische Person sein kann. Weiter hätte die Übersetzung des zweiten Halbsatzes aus der englischen Sprachfassung glücklicher ausfallen können. So wäre eine Anlehnung an die Worte der derzeitigen Definition im AMG empfehlenswert gewesen. Letztlich ändert sich am Verständnis des Sponsorbegriffs¹²

Dienemann/Wachenhausen: Alles neu, macht die EU – Die Verordnung über klinische Prüfungen und ihre Auswirkungen auf das deutsche Recht (PharmR 2014, 452) ▲ ▼

durch die neue Verordnung indes nichts im Vergleich zum derzeitigen Begriffsverständnis nach § 4 Abs. 24 AMG.

Eine wesentliche Neuerung ist, dass die neue Verordnung das sog. „Co-Sponsoring“ bei klinischen Prüfungen erlaubt. Eine Definition wird für den Begriff nicht bereitgestellt, vielmehr heißt es: *„Gibt es bei einer klinischen Prüfung mehrere Sponsoren, unterliegt jeder dieser Sponsoren in vollem Umfang den sich aus dieser Verordnung ergebenden Verpflichtungen, sofern die Sponsoren nicht in einem schriftlichen Vertrag eine Aufteilung ihrer Verantwortlichkeiten vornehmen“*.¹³ Aus deutscher Sicht hebt die Verordnung damit das etablierte Prinzip des einheitlichen Sponsors¹⁴ auf. In der Praxis wird dem schriftlich zu schließenden Vertrag zwischen zwei Co-Sponsoren eine maßgebliche Bedeutung zukommen. Weiterhin wird es in diesem Zusammenhang wichtig sein zwischen dem Co-Sponsor und dem in der Union niedergelassenen rechtlichen Vertreter (*legal representative*) eines außerhalb der Union niedergelassenen Sponsors zu unterscheiden.¹⁵ Schließlich sieht auch die neue Verordnung vor, dass sich der nicht in der Union niedergelassene Sponsor durch einen rechtlichen Vertreter mit Niederlassung innerhalb der Union vertreten lassen muss.¹⁶

2. Der Prüfer und der Hauptprüfer

Der Prüfer wird in der neuen Verordnung definiert als *„eine für die Durchführung einer klinischen Prüfung an einer Prüfstelle verantwortliche Person“*.¹⁷ Diese kurze Definition scheint zunächst eine Abkehr von der bisherigen Regelung¹⁸ zu sein, dass der Prüfer Arzt sein muss und nur in Ausnahmefällen¹⁹ auch eine andere Person Prüfer sein kann. Indes heißt es an anderer Stelle in der neuen Verordnung über die *„Eignung, der an der Durchführung einer klinischen Prüfung mitwirkenden Personen“*, dass es sich bei dem Prüfer um einen *„Arzt gemäß nationalem Recht“* handelt oder um eine Person, die *„in dem betroffenen Mitgliedstaat anerkanntermaßen für die Rolle als Prüfer qualifiziert ist“*.²⁰ Somit hat die neue Definition keine Auswirkungen in der Praxis und auch die Anforderungen an die Eignung des Prüfers werden nicht gesenkt.

Der Hauptprüfer wird definiert als *„Prüfer, bei dem es sich um den verantwortlichen Leiter eines Prüferteams handelt, das die klinische Prüfung an einer Prüfstelle durchführt“*.²¹ Dazu hat der Hauptprüfer an einer Prüfstelle sicherzustellen, dass *„die klinische Prüfung den Anforderungen der Verordnung entspricht“*.²² Aus deutscher Sicht ist die Aufnahme des Hauptprüfers in die Verordnung eine Rückkehr in Zeiten vor dem 2. AMG-Änderungsgesetz.²³ Der deutsche Gesetzgeber hielt seinerzeit das Konzept des *„einen verantwortlichen Prüfers“* je Prüfstelle für vorzugswürdig und hob im Rahmen des 2. AMG Änderungsgesetz den Begriff und damit die gesetzliche Existenz des Hauptprüfers auf.²⁴ Der Gesetzgeber berief²⁵ sich dabei auf die hohe Fluktuation von Ärzten, die Prüftätigkeiten in Krankenteams oder bei multizentrischen Prüfungen ausüben, und dem damit verbundenen hohen Melde- und Prüfaufwand für alle Beteiligten. Für die Praxis ist somit zu erwarten, dass sich der Melde- und Prüfaufwand wieder erhöht, wie zu den Zeiten vor dem 2. AMG-Änderungsgesetz.

3. Der betroffene und der berichterstattende Mitgliedstaat

Die Verordnung führt die Begriffe *„betroffener Mitgliedstaat“* (*„concerned Member State“*) und *„berichterstattender Mitgliedstaat“* (*„reporting Member State“*) neu ein. Ein betroffener Mitgliedstaat ist ein *„Mitgliedstaat, [in] dem ein Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung oder einer wesentlichen Änderung derselben gemäß [...] dieser Verordnung übermittelt wurde“*.²⁶ Mit anderen Worten, ein betroffener Mitgliedstaat ist ein Mitgliedstaat, in dem nach dem Willen des Sponsors eine klinische Prüfung durchgeführt werden soll. Für den Fall, dass dieselbe klinische Prüfung in mehreren – und damit in mehreren betroffenen – Mitgliedstaaten durchgeführt werden soll, fungiert ein Mitgliedstaat auf Vorschlag des Sponsors²⁷ als berichterstattender Mitgliedstaat. Dieser nimmt im Rahmen des künftigen Genehmigungsverfahrens die Rolle eines Koordinators zwischen den betroffenen Mitgliedstaaten ein. Eine Begriffsbestimmung für

„berichterstattender Mitgliedstaat“ enthält die Verordnung nicht. Dennoch ist die Differenzierung der Begriffe betroffener und berichterstattender Mitgliedstaat von Bedeutung in Bezug auf das neue Genehmigungsverfahren für klinische Prüfungen und in Bezug auf die Regelungen, für die die Verordnung eine nationale Ausgestaltung durch die betroffenen Mitgliedstaaten vorsieht (vgl. dazu IV. unten).

4. Die Koordinations- und Beratungsgruppe für klinische Prüfungen (KBkP)

Die neue Verordnung sieht vor, um die Abwicklung der neuen Verfahren zur Genehmigung einer klinischen Prüfung (Art. 4 ff) und zur Genehmigung einer wesentlichen Änderung einer klinischen Prüfung (Art. 15 ff) zu erleichtern, dass jeder Mitgliedstaat eine nationale Kontaktstelle benennt, die von der Kommission in einer Liste der nationalen Kontaktstellen veröffentlicht wird.²⁸ Außerdem werden die nationalen Kontaktstellen

Dienemann/Wachenhausen: Alles neu, macht die EU – Die Verordnung über klinische Prüfungen und ihre 454 Auswirkungen auf das deutsche Recht (PharmR 2014, 452) ▲ ▼

unter der Leitung eines Vertreters der Kommission als sog. Koordinations- und Beratungsgruppe für klinische Prüfungen (KBkP)²⁹ eingesetzt. Zu den Aufgaben der KBkP wird insbesondere³⁰ die Ausarbeitung von Empfehlungen für Kriterien zur Auswahl eines berichterstattenden Mitgliedstaats gehören.

III. Das neue Genehmigungsverfahren

1. EU-Portal und EU-Datenbank

Das neue Verfahren zur Genehmigung einer klinischen Prüfung wird vollständig über ein elektronisches Portal, das sog. EU-Portal abgewickelt. Sämtliche Daten und Informationen, die über das EU-Portal übermittelt werden, werden in der sog. EU-Datenbank gespeichert.³¹ Beide neuen Einrichtungen, das EU-Portal³² und die EU-Datenbank³³ werden auf Unionsebene von der Agentur in Zusammenarbeit mit den Mitgliedstaaten und der Kommission eingerichtet und unterhalten. Das EU-Portal dient als zentrale Anlaufstelle (*single entry point*) für die Übermittlung sämtlicher Daten und Informationen im Zusammenhang mit klinischen Prüfungen nach der neuen Verordnung. Daneben soll die EUDatenbank die Zusammenarbeit und Kommunikation zwischen den zuständigen Behörden der betroffenen Mitgliedstaaten sowie zwischen den Sponsoren und den betroffenen Mitgliedstaaten erleichtern. Doppelerfassungen von Daten in der neuen EU-Datenbank in EudraCT und EudraVigilance sollen durch die Agentur als verantwortliche Stelle vermieden werden. Der EU-Gesetzgeber hat die Geltung der Verordnung an das tatsächliche Funktionieren des EU-Portals und der EU-Datenbank geknüpft. Die Kommission hat die Funktionsfähigkeit der beiden Einrichtungen zu prüfen und im Amtsblatt der Europäischen Union mitzuteilen.³⁴ Die Verordnung wird sechs Monate nach dieser Kommissionsmitteilung Geltung entfalten, jedoch keinesfalls vor dem 28. Mai 2016.³⁵ Aus den Erfahrungen der Pharmakovigilanz-Gesetzgebung auf europäischer Ebene im Jahre 2012 sind Verzögerungen bei der technischen Umsetzung des neuen EU-Portals und der EU-Datenbank nicht auszuschließen. In der Folge wäre dann auch mit einer verzögerten Geltung der neuen Verordnung zu rechnen.

2. Das Genehmigungsverfahren im Einzelnen

a) Beginn und Validierung

Das Genehmigungsverfahren für eine klinische Prüfung beginnt mit der Einreichung des Antragsdossiers durch den Sponsor. Die Einreichung des Antragsdossiers hat über das EU-Portal zu erfolgen und ist allen betroffenen Mitgliedstaaten über das EU-Portal zu übermitteln.³⁶ Das Antragsdossier hat für die Validierung und Bewertung sämtliche Dokumente und Informationen zu enthalten.³⁷ Hierzu enthält Anhang I der Verordnung eine abschließende Liste aller erforderlichen Dokumente.

Ferner hat der Sponsor den berichterstattenden Mitgliedstaat vorzuschlagen. Handelt es sich um eine rein nationale klinische Prüfung und ist somit nur ein Mitgliedstaat betroffen, so ist dieser Mitgliedstaat der berichterstattende Mitgliedstaat. Die Mitgliedstaaten haben die Möglichkeit, den Vorschlag des Sponsors als berichterstattender Mitgliedstaat tätig zu werden abzulehnen. Findet sich kein Mitgliedstaat, der die Rolle des berichterstattenden Mitgliedstaats übernehmen möchte, oder gibt es mehr als einen Mitgliedstaat, der bereit ist als berichterstattender Mitgliedstaat tätig zu werden, wird versucht zwischen den Mitgliedstaaten eine Einigung zu finden.³⁸ Dabei werden die von der Koordinations- und Beratungsgruppe (siehe oben) entwickelten

Empfehlungen berücksichtigt. Kann keine Einigung zwischen den betroffenen Mitgliedstaaten erreicht werden, so übernimmt der ursprünglich vorgeschlagene Mitgliedstaat die Aufgabe des berichterstattenden Mitgliedstaats.³⁹ Innerhalb von 6 Tagen nach Einreichung des Antragsdossiers informiert der berichterstattende Mitgliedstaat den Sponsor, darüber dass er der berichterstattende Mitgliedstaat ist.⁴⁰ Innerhalb von 10 Tagen nach Einreichung des Antragsdossiers validiert der berichterstattende Mitgliedstaat den Antrag unter Berücksichtigung der von den anderen betroffenen Mitgliedstaaten vorgebrachten Anmerkungen.⁴¹ Die Validierung fällt positiv aus, wenn der berichterstattende Mitgliedstaat zu dem Ergebnis kommt, dass die beantragte klinische Prüfung in den Geltungsbereich der Verordnung fällt und, dass das Antragsdossier vollständig gemäß Anhang I der Verordnung ist. Kommt der berichterstattende Mitgliedstaat zu dem Ergebnis, dass die beantragte klinische Prüfung nicht in den Geltungsbereich der Verordnung fällt oder das Antragsdossier unvollständig ist, so setzt er dem Sponsor ein Frist zur Stellungnahme bzw. Ergänzung des Antrags von maximal 10 Tagen.⁴² Innerhalb von 5 Tagen nach Eingang der Stellungnahme oder des ergänzten Antragsdossiers teilt der berichterstattende Mitgliedstaat dem Sponsor mit, ob die Anforderungen nun erfüllt sind oder nicht. Möglich ist auch ein Schweigen des berichterstattenden Mitgliedstaats. Im Falle eines Schweigens, gilt die beantragte klinische Prüfung, als in den Geltungsbereich der Verordnung fallend und das Antragsdossier als vollständig.⁴³ Gibt der Sponsor keine Stellungnahme innerhalb der gesetzten Frist ab, oder vervollständigt er sein Antragsdossier nicht rechtzeitig, so gilt der Antrag als hinfällig. Der Tag der Mitteilung des berichterstattenden Mitgliedstaats an den Sponsor über die Validierung, oder im Falle des Schweigens, der letzte Tag der möglichen Validierungsfrist ist der Tag der Validierung des Antrags.

Dienemann/Wachenhausen: Alles neu, macht die EU – Die Verordnung über klinische Prüfungen und ihre Auswirkungen auf das deutsche Recht (PharmR 2014, 452) ▲ ▼

b) Bewertung Teil I

Das Bewertungsverfahren bzgl. beider Teile, d.h. Teil I und Teil II, schließt sich unmittelbar an den Tag der Validierung an.

aa) Nationale klinische Prüfung – nur ein Mitgliedstaat betroffen

Bei einer ausschließlich nationalen klinischen Prüfung hat der betroffene und gleichzeitig berichterstattende Mitgliedstaat bei der Durchführung der Bewertung von Teil I den Antrag daraufhin zu bewerten

- ob es sich tatsächlich um eine minimalinterventionelle klinische Prüfung handelt, falls der Sponsor diese geltend gemacht hat,
- ob die Anforderungen (Kapitel V) der Verordnung zum Schutz der Prüfungsteilnehmer und der Einwilligung nach Aufklärung in Bezug auf (i) den erwarteten therapeutischen Nutzen und den Nutzen für die öffentliche Gesundheit und (ii) die Risiken und Nachteile für den Prüfungsteilnehmer erfüllt sind,
- ob die Anforderungen an Herstellung und Einfuhr von Prüfpräparaten und Hilfspräparaten (Kapitel IX) der Verordnung erfüllt sind,
- ob die Etikettierungsvorschriften (Kapitel X) erfüllt sind, und
- ob die Prüferinformationen vollständig und angemessen sind.⁴⁴

Die Ergebnisse dieser Bewertung fasst der Mitgliedstaat in einem Bewertungsbericht und einer sich daraus ergebenden Schlussfolgerung zusammen.⁴⁵ Die Schlussfolgerung beinhaltet, ohne selbst die Genehmigung zu sein, ob die Durchführung der beantragten klinischen Prüfung vertretbar ist, unter Auflagen vertretbar ist oder nicht vertretbar ist.⁴⁶ Der berichterstattende Mitgliedstaat hat dem Sponsor den Bewertungsbericht einschließlich der Schlussfolgerung innerhalb von 45 Tagen nach der Validierung zu übermitteln. Eine Verlängerung dieser Frist um weitere 50 Tage ist möglich, wenn eines der Prüfpräparate⁴⁷ der beantragten klinischen Prüfung ein Arzneimittel für neuartige Therapien oder ein Arzneimittel gemäß Ziffer 1 des Anhangs⁴⁸ der Verordnung (EG) Nr. 726/2004⁴⁹ ist.

bb) Multinationale klinische Prüfung – mehrere betroffene Mitgliedstaaten

Wird eine multinationale klinische Prüfung beantragt sind mehrere Mitgliedstaaten betroffen, von denen ein Mitgliedstaat die Aufgabe des berichterstattenden Mitgliedstaats übernimmt. Die Bewertung von Teil I ist inhaltlich identisch mit der Bewertung, wenn nur ein Mitgliedstaat betroffen ist (vgl. oben aa)). Jedoch umfasst das Bewertungsverfahren hier drei Phasen (Phase 1: Erstbewertung, Phase II: koordinierte Überprüfung, Phase III: Konsolidierung).⁵⁰ In der Phase der Erstbewertung hat der berichterstattende Mitgliedstaat innerhalb von 26 Tagen ab dem Tag der Validierung einen Entwurf des Bewertungsberichts zu Teil I zu erstellen und diesen den anderen betroffenen Mitgliedstaaten zuzuleiten. In der Phase der koordinierten Überprüfung haben die betroffenen Mitgliedstaaten den Antrag gemeinsam auf der Grundlage des Entwurfs des Teils I des Bewertungsberichts zu überprüfen und die etwaigen relevanten Anmerkungen dazu untereinander auszutauschen. Diese koordinierte Überprüfung hat innerhalb von 12 Tagen nach Abschluss der Phase der Erstbewertung stattzufinden. In der Phase der Konsolidierung hat der berichterstattende Mitgliedstaat die endgültige Fassung des Teils I des Bewertungsberichts zu erstellen und dabei die Anmerkungen der anderen betroffenen Mitgliedstaaten aus der Phase der koordinierten Überprüfung gebührend zu berücksichtigen und darüber hinaus zu dokumentieren, in welcher Weise sämtliche Anmerkungen behandelt wurden. Der berichterstattende Mitgliedstaat hat den endgültigen Bewertungsbericht zu Teil I innerhalb von 45 Tagen ab dem Tag der Validierung dem Sponsor und den anderen Mitgliedstaaten zu übermitteln.⁵¹ Die Verordnung legt somit einen Zeitraum von 45 Tagen als grundsätzlichen Bewertungszeitraum für Teil I fest, unabhängig davon ob ein Mitgliedstaat oder mehrere Mitgliedstaaten betroffen sind und die Bewertung durchzuführen haben. Jedoch bestehen für das Verfahren mit mehreren betroffenen Mitgliedstaaten zwei Möglichkeiten zur Verlängerung der 45-tägigen Bewertungsfrist. Für den Fall, dass das Prüfpräparat der beantragten klinischen Prüfung ein Arzneimittel für neuartige Therapien ist oder ein Arzneimittel gemäß Ziffer 1 des Anhangs⁵² der Verordnung (EG) Nr. 726/2004⁵³ kann die Bewertungsfrist ebenfalls um 50 Tage verlängert werden. Zusätzlich besteht für den berichterstattenden Mitgliedstaat die Möglichkeit die Frist um 31 Tage zu verlängern, um auf der Grundlage der Anmerkungen der anderen betroffenen Mitgliedstaaten den Sponsor um zusätzliche Informationen zu ersuchen.⁵⁴ Im gesamten Zeitraum zwischen dem Tag der Validierung und dem Berichtstag ist bezogen auf Teil I der Bewertung einzig der berichterstattende Mitgliedstaat berechtigt den Sponsor um zusätzliche Informationen zu ersuchen.⁵⁵ Wird der Sponsor zur Beibringung zusätzlicher Informationen ersucht, so wird ihm dazu eine Frist von maximal 12 Tagen gesetzt, ab dem Eingang des Informationsersuchens.⁵⁶ Die koordinierte Überprüfung der Mitgliedstaaten erfolgt ab dem Eingang der Informationen innerhalb von höchstens 12 Tagen, und die weitere Konsolidierung hat der berichterstattende Mitgliedstaat innerhalb von höchstens 7 Tagen nach Abschluss der koordinierten Überprüfung durchzuführen.⁵⁷ Als Sponsor ist zu beachten, dass der Antrag in allen betroffenen Mitgliedstaaten als hinfällig

Dienemann/Wachenhausen: Alles neu, macht die EU – Die Verordnung über klinische Prüfungen und ihre 456 ▲
Auswirkungen auf das deutsche Recht (PharmR 2014, 452) ▼

gilt wenn die zusätzlichen Informationen nicht innerhalb der gesetzten Frist vorgelegt werden.⁵⁸

c) Bewertung Teil II

In Teil II des Bewertungsverfahrens werden vornehmlich ethische Aspekte der beantragten klinischen Prüfung bewertet. Jeder betroffene Mitgliedstaat bewertet den Antrag jeweils für sein Hoheitsgebiet. Die Verordnung gibt die hierbei zu berücksichtigenden Aspekte vor. Zu überprüfen ist danach

- die Einhaltung der Voraussetzungen für die Einwilligung nach Aufklärung (Kapitel V),
- die Übereinstimmung der Vorkehrungen für Vergütung oder Aufwandsentschädigung der Prüfungsteilnehmer mit den Anforderungen des Kapitels V und der Prüfer,
- die Übereinstimmung der Vorkehrungen für die Rekrutierung von Prüfungsteilnehmern mit den Anforderungen des Kapitels V,
- die Übereinstimmung mit der Datenschutzrichtlinie 95/64/EG⁵⁹,
- die Übereinstimmung mit der Regelung in Art. 49 der Verordnung zur Eignung der an der Durchführung einer klinischen Prüfung mitwirkenden Personen,

- die Übereinstimmung der Regelung in Art. 50 der Verordnung zur Eignung der Prüfstellen, in denen die beantragte klinische Prüfung durchgeführt werden soll,
- die Übereinstimmung mit der Regelung in Art. 76 der Verordnung zur Entschädigung eines Prüfungsteilnehmers für den Schaden, der ihm durch seine Teilnahme an der beantragten klinischen Prüfung entsteht, und
- die Übereinstimmung mit den Bestimmungen über die Gewinnung, Lagerung und zukünftige Nutzung der vom Prüfungsteilnehmer genommenen biologischen Proben.⁶⁰

Die Bewertung von Teil II der beantragten klinischen Prüfung hat der jeweils betroffene Mitgliedstaat innerhalb von 45 Tagen nach dem Tag der Validierung durchzuführen und seinen Bewertungsbericht einschließlich seiner Schlussfolgerung dem Sponsor zu übermitteln.⁶¹ Eine Übermittlung an die anderen betroffenen Mitgliedstaaten ist im Verordnungstext nicht vorgesehen. Aus deutscher Sicht ist dies als Neuerung zu betrachten, denn bislang sieht § 7 Abs. 2 Nr. 14 GCP-V unter anderem vor, dass der Antragsteller dem Antrag an die zuständige Ethik-Kommission die ablehnende Bewertung der zuständigen Ethik-Kommissionen anderer Mitgliedstaaten beifügt. Ein solcher „Austausch“ ist künftig also nicht vorgesehen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Bewertung von Teil II zeitgleich von den Mitgliedstaaten durchgeführt wird und die Regelung der GCP-V inzident eine zeitlich versetzte Prüfung voraussetzt.

d) Genehmigungserteilung

Die Entscheidung, ob die beantragte klinische Prüfung genehmigt, unter Auflagen genehmigt oder die Genehmigung versagt wird, wird dem Sponsor direkt von dem jeweils betroffenen Mitgliedstaat über das EU-Portal mitgeteilt.⁶² Diese Mitteilung fasst die Ergebnisse der Bewertungsverfahren zu Teil I und Teil II in Form einer einzigen Entscheidung zusammen. Die Mitteilung erfolgt innerhalb von 5 Tagen ab dem Berichtstag zu Teil I oder Teil II, wobei der spätere Zeitpunkt für die Fristberechnung maßgebend ist.⁶³ Unterlässt der betroffene Mitgliedstaat die Übermittlung der Entscheidung innerhalb der genannten Frist, so gilt die Schlussfolgerung in Bezug auf Teil I des Bewertungsberichts als Entscheidung des betroffenen Mitgliedstaats über den Antrag auf Genehmigung der klinischen Prüfung. Der Tag, an dem die Entscheidung an den Sponsor übermittelt wird, bzw. im Fall des Schweigens der letzte Tag der Frist, wird in der Verordnung als Notifizierungstag bezeichnet.

Gelangt der berichterstattende Mitgliedstaat in Bezug auf Teil I des Bewertungsberichts zu dem Schluss, dass die Durchführung der klinischen Prüfung vertretbar oder unter bestimmten Auflagen vertretbar ist, so gilt diese Schlussfolgerung als die Schlussfolgerung des betroffenen Mitgliedstaats. Jedoch haben die betroffenen Mitgliedstaaten eine Art Veto-Recht und können die Schlussfolgerung ablehnen. Die Gründe für die Ablehnung in Bezug auf Teil I sind in der Verordnung abschließend genannt und beziehen sich vor allem auf die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer.⁶⁴ Der ablehnende Mitgliedstaat hat die Ablehnung der Schlussfolgerung zusammen mit einer detaillierten Begründung den anderen betroffenen Mitgliedstaaten und der Kommission zu übermitteln.⁶⁵ Außerdem versagt ein betroffener Mitgliedstaat die Genehmigung der beantragten klinischen Prüfung, wenn er in hinreichend begründeten Fällen zu dem Schluss gelangt, dass die in Teil II des Bewertungsberichts behandelten Aspekte nicht eingehalten werden oder wenn eine Ethik-Kommission eine ablehnende Stellungnahme abgegeben hat, die nach dem Recht des betroffenen Mitgliedstaats für diesen gesamten Mitgliedstaat gültig ist.⁶⁶

Gelangt der berichterstattende Mitgliedstaat in Bezug auf Teil I zu der Schlussfolgerung, dass die klinische Prüfung nicht vertretbar ist, so gilt diese Schlussfolgerung als die Schlussfolgerung aller betroffenen Mitgliedstaaten.⁶⁷ Ein Veto-Recht in umgekehrter Weise, so dass ein betroffener Mitgliedstaat die beantragte klinische Prüfung als einzelner für vertretbar hält ist nicht vorgesehen.

Die Genehmigung der klinischen Prüfung gilt für zwei Jahre ab dem Notifizierungstag. Wird innerhalb von zwei Jahren nach diesem Tag kein Prüfungsteilnehmer in die klinische Prüfung in einem betroffenen Mitgliedstaat aufgenommen, so erlischt die Genehmigung in diesem betroffenen Mitgliedstaat. Der Sponsor kann in einem solchen Fall eine Verlängerung der Geltung der Genehmigung

Dienemann/Wachenhausen: Alles neu, macht die EU – Die Verordnung über klinische Prüfungen und ihre Auswirkungen auf das deutsche Recht (PharmR 2014, 452)

beantragen und hat dazu die Regelungen zum Verfahren zur Genehmigung einer wesentlichen Änderung einer klinischen Prüfung⁶⁸ zu beachten.

e) Sprachenregelung

In der Sprachenregelung⁶⁹ zum Genehmigungsverfahren von klinischen Prüfungen wird deutlich, dass der EU-Gesetzgeber sich um die Festsetzung einer einheitlichen Sprache bemüht hat. EU-Gesetzgebung ist aber auch Konsens-Gesetzgebung und so erklärt sich der heutige Wortlaut. Danach hat der betroffene Mitgliedstaat zu bestimmen, in welcher Sprache das Antragsdossier oder Teile davon abgefasst sein müssen. Im Weiteren heißt es: „(...) die Mitgliedstaaten (ziehen) für Dokumente, die nicht für Prüfungsteilnehmer bestimmt sind, eine in medizinischen Kreisen allgemein verständliche Sprache in Erwägung“. Auch wenn hier ein Bezug zur englischen Sprache zu sehen ist, können die betroffenen Mitgliedstaaten vom Sponsor verlangen die Dokumente in der jeweiligen Landessprache einzureichen. Die Verordnung hat die Regelung zur Genehmigung von multinationalen Studien durchaus vereinfacht, indes kann diese Sprachenregelung für den Sponsor in der Praxis weiterhin einen hohen Übersetzungsaufwand bedeuten.

IV. Erforderliche Änderungen im nationalen Recht

Das durch die neue Verordnung eingeführte zentralisierte Genehmigungsverfahren erfordert zwar keine Umsetzung mehr auf nationaler Ebene, da es sich bereits um unmittelbar geltendes Recht handelt. Allerdings sind die Strukturen und Zuständigkeiten für Genehmigungsverfahren klinischer Prüfungen auf der Grundlage der Richtlinie 2001/20/EG auf nationaler Ebene bereits etabliert. An diesen müssen daher nun teilweise erhebliche Änderungen vorgenommen werden, damit insbesondere die Bewertungsverfahren Teil I und Teil II durch den jeweiligen Mitgliedstaat durchgeführt werden können.

1. Aktuelle Gesetzeslage in Deutschland

Die wesentlichen Bestimmungen für die Voraussetzungen und Genehmigungsverfahren klinischer Prüfungen mit Arzneimitteln finden sich in den §§ 40ff. AMG und der GCP-V. Es gilt der Grundsatz, dass eine klinische Prüfung eines Arzneimittels am Menschen vom Sponsor nur begonnen werden darf, wenn die zuständige Ethik-Kommission diese zustimmend bewertet und die zuständige Bundesoberbehörde diese genehmigt hat (vgl. § 40 Abs. 1 Satz 2 AMG). Hieraus ergibt sich ein paralleles Genehmigungsverfahren, so dass der Sponsor derzeit zwei positive Entscheidungen⁷⁰ benötigt, um eine klinische Prüfung in Deutschland beginnen zu können.

Zwar entscheidet auch bei multizentrischen klinischen Prüfungen ungeachtet der Anzahl der Ethik-Kommissionen eine einzige Ethik-Kommission. Deutschland hat sich jedoch im Rahmen der Umsetzung der Vorgaben der Richtlinie 2001/20/EG durch die 12. AMG-Novelle entschieden, ein spezielles Verfahren für das Zusammenspiel zwischen sog. federführender Ethik-Kommission und den beteiligten Ethik-Kommissionen einzuführen.

Multizentrische klinische Prüfungen werden daher durch die federführende Ethik-Kommission *im Benehmen mit den beteiligten Ethik-Kommissionen* bewertet. Gemäß § 8 Abs. 5 Satz 2 GCP-V prüfen die beteiligten Ethik-Kommissionen die Qualifikation der Prüfer und die Geeignetheit der Prüfstellen in ihrem Zuständigkeitsbereich. Insbesondere dieser Aspekt wurde als Argument für die Beteiligung mehrerer Ethik-Kommissionen verwendet, da die lokalen Ethik-Kommissionen auch über eine gewisse Nähe zum Prüfer und der Prüfstelle verfügen.

Sowohl die Parallelität der Genehmigungsverfahren der Bundesoberbehörden und federführenden Ethik-Kommissionen als auch die Beteiligung einer Vielzahl von Ethik-Kommissionen an der Bewertung muss nun entsprechend der Verordnung überarbeitet werden. Die Verordnung spricht lediglich von dem betroffenen bzw. berichtstattenden Mitgliedstaat. Damit ist jeder Mitgliedstaat gehalten, eine behördliche Struktur zu schaffen, die es ermöglicht, dass der Mitgliedstaat eine einzige Bewertung abgibt. Ob dies eine Bundesoberbehörde, eine Ethik-Kommission oder eine andere Einrichtung ist, wird von der Verordnung nicht vorgegeben.

2. Festlegung der Zuständigkeiten für die Bewertungsverfahren

Die Verordnung führt zur Festlegung der Zuständigkeiten in ihrem 18. Erwägungsgrund Folgendes aus:

„Die Bestimmung der an der Bewertung des Antrags auf Durchführung einer klinischen Prüfung zu beteiligten

geeigneten Stelle(n) und die Organisation der Beteiligung von Ethik-Kommissionen innerhalb der in dieser Verordnung festgelegten Zeitpläne für die Genehmigung dieser klinischen Prüfung sollten dem betroffenen Mitgliedstaat überlassen bleiben. Diese Entscheidungen hängen von der internen Organisation des jeweiligen Mitgliedstaats ab. Bei der Auswahl der geeigneten Stelle(n) sollten die Mitgliedstaaten darauf achten, dass auch Laien einbezogen werden, insbesondere Patienten oder Patientenorganisationen. Sie sollten auch sicherstellen, dass das erforderliche Fachwissen vorhanden ist. Im Einklang mit den internationalen Leitlinien sollte die Bewertung von einer angemessenen Anzahl von Personen gemeinsam vorgenommen werden, die insgesamt über die erforderlichen Qualifikationen und Erfahrungen verfügen. Die die Bewertung vornehmenden Personen sollten unabhängig vom Sponsor, der Prüfstelle und den beteiligten Prüfern sowie frei von jeder anderen unzulässigen Beeinflussung sein.“

In dem Verordnungsvorschlag war die Beteiligung einer Ethik-Kommission gar nicht erst vorgesehen.⁷¹ Dies führte europaweit zu massiver Kritik⁷², da die Ethik-Kommissionen in vielen Mitgliedstaaten seit Jahren

Dienemann/Wachenhausen: Alles neu, macht die EU – Die Verordnung über klinische Prüfungen und ihre 458 ▲
Auswirkungen auf das deutsche Recht (PharmR 2014, 452) ▼

etabliert und ein wichtiger Bestandteil der Genehmigungsverfahren für klinische Prüfungen sind.⁷³ Die Verordnung enthält nun eine Öffnungsklausel, die als Mindeststandard die Beteiligung der Ethik-Kommissionen an den Bewertungsverfahren vorsieht. Es obliegt nun dem Gesetzgeber des Mitgliedstaats, das „Binnenrecht“ so zu gestalten, dass sich die von der Verordnung vorgegebenen Mindeststandards im nationalen Recht widerspiegeln und Zuständigkeiten festgelegt werden. Der nationale Gesetzgeber muss sich aber bei sämtlichen Regelungen strikt an die Fristvorgaben der Verordnung halten. Hier gibt es auf nationaler Ebene keinen Spielraum.⁷⁴

a) Zuständigkeit der Ethik-Kommissionen

In Deutschland gibt es derzeit etwa 55 nach Landesrecht gebildete und unabhängige interdisziplinär besetzte Ethik-Kommissionen. Sie sind zum Teil bei den Ärztekammern, bei universitären Einrichtungen oder auch bei den Ländern angesiedelt. Die personelle und fachliche Zusammensetzung wird im Wesentlichen durch das Landesrecht bestimmt. Art. 2 Abs. 2 Nr. 11 der Verordnung definiert die Ethik-Kommission als *ein in einem Mitgliedstaat eingerichtetes unabhängiges Gremium, das gemäß dem Recht dieses Mitgliedstaats eingesetzt wurde und dem die Befugnis übertragen wurde, Stellungnahmen für die Zwecke dieser Verordnung unter Berücksichtigung der Standpunkte von Laien, insbesondere Patienten oder Patientenorganisationen, abzugeben*. Da in Deutschland nicht alle Ethik-Kommissionen über Patientenvertreter verfügen, wird diese Vorgabe dazu führen, dass die Zusammensetzung angepasst werden muss (etwa über das AMG und/oder die Satzungen bzw. Geschäftsordnungen der einzelnen Ethik-Kommissionen).

Art. 4 UA 2 der Verordnung gibt vor, dass die ethische Überprüfung durch eine Ethik-Kommission gemäß dem Recht des betroffenen Mitgliedstaats erfolgt. Die Überprüfung durch die Ethik-Kommission kann danach Aspekte umfassen, die gemäß der Regelung in Art. 6 in Teil I des Bewertungsberichts zur Genehmigung einer klinischen Prüfung bzw. gemäß der Regelung in Art. 7 in Teil II dieses Bewertungsberichts behandelt werden, je nachdem, was für den einzelnen betroffenen Mitgliedstaat angemessen ist. Hieraus folgt, dass der deutsche Gesetzgeber neben der Involvierung der Ethik-Kommissionen in das Bewertungsverfahren detailliert festlegen muss, inwieweit die Ethik-Kommissionen in Teil I und/oder Teil II des Bewertungsberichts einbezogen werden. Die Verordnung überlässt die Zuteilung den Mitgliedstaaten. Art. 4 ist zudem so offen gehalten, dass die Ethik-Kommissionen nicht zwingend in einen bestimmten Teil des Bewertungsberichts einbezogen werden müssen. In Teil II des Bewertungsberichts finden sich Prüfungsgegenstände, die schon heute typischer Bestandteil der Bewertung durch die Ethik-Kommissionen sind. Hier ist insbesondere die Eignung des Prüfers und der Prüfstelle zu nennen. Aber auch die Prüfung der Voraussetzungen der Einwilligung nach Aufklärung gehört zum typischen Prüfungsgegenstand einer deutschen Ethik-Kommission. Insofern ist zu erwarten, dass die Ethik-Kommissionen schwerpunktmäßig in Teil II des Bewertungsberichts einbezogen werden.

Grundsätzlich ist auch eine Involvierung der Ethik-Kommissionen bzgl. des Teil I des Bewertungsberichts zulässig. Bereits heute besteht in Deutschland teilweise aber schon eine unterschiedliche Verantwortlichkeitszuweisung zwischen Bundesoberbehörden und Ethik-Kommissionen, indem die Bundesoberbehörden anders als die Ethik-Kommissionen im Antragsverfahren z.B. das Dossier zum

Prüfpräparat (IMPD)⁷⁵ erhalten (§ 7 Abs. 4 Ziffer 1 GCP-V). Dieses Dossier enthält u.a. wichtige Unterlagen über Qualität und Herstellung sowie über die pharmakologisch-toxikologischen Prüfungen. Das IMPD wird nun zentraler Bestandteil des Teils I des Bewertungsberichts sein. Der deutsche Gesetzgeber wird nun festlegen müssen, inwieweit die Ethik-Kommissionen auch in Teil I des Bewertungsberichts mit einbezogen werden. Dies wird u.a. auch von den fachlichen Kompetenzen der jeweiligen Ethik-Kommissionen abhängen.

b) Ablehnende Stellungnahme einer Ethik-Kommission

Die Verordnung legt an verschiedenen Stellen der Entscheidung über einen Genehmigungsantrag oder wesentliche Änderungen fest⁷⁶, dass ein betroffener Mitgliedstaat die Genehmigung einer klinischen Prüfung dann versagen muss, wenn eine Ethik-Kommission eine ablehnende Stellungnahme abgegeben hat, die gemäß dem Recht des betroffenen Mitgliedstaats für diesen gesamten Mitgliedstaat gültig ist. Hieraus ist zu schließen, dass das deutsche Bewertungsverfahren und die Beteiligung der Ethik-Kommissionen so ausgestaltet sein müssen, dass eine ablehnende Stellungnahme zu einer Versagung der Entscheidung über die Genehmigung führen muss. Wenn weiterhin sämtliche Ethik-Kommissionen an dem Verfahren beteiligt werden müssen, muss eine Regelung geschaffen werden, die die Entscheidung der Ethik-Kommissionen bündelt und für alle Ethik-Kommissionen Bindungswirkung entfaltet. Hierbei sind die engen zeitlichen Grenzen des Genehmigungsverfahrens zu berücksichtigen.

Die Verordnung legt weiter fest, dass der betroffene Mitgliedstaat im Hinblick auf die Versagung der Entscheidung ein Rechtsmittelverfahren⁷⁷ vorsehen muss. Das bedeutet, dass der deutsche Gesetzgeber auch hier gesetzliche Rahmenbedingungen schaffen muss, um dem Sponsor die Möglichkeit zu geben, gegen eine ablehnende Entscheidung gerichtlich vorzugehen. Ob dies

Dienemann/Wachenhausen: Alles neu, macht die EU – Die Verordnung über klinische Prüfungen und ihre 459 Auswirkungen auf das deutsche Recht (PharmR 2014, 452) ▲ ▼

in der Praxis tatsächlich eine Option darstellt, kann in Frage gestellt werden.

c) Einheitlicher Standard durch Qualitätssicherung

Um den zeitlichen und inhaltlichen Anforderungen des Genehmigungsverfahrens zukünftig zu genügen, müssen die Ethik-Kommissionen zukünftig einen einheitlichen fachlichen und personellen Standard sowie eine entsprechende Qualität in Bezug auf ihre Bewertungen gewährleisten können. Das bedeutet, dass neben der Etablierung neuer gesetzlicher Verfahren auch eine Qualitätssicherung bei den Ethik-Kommissionen erforderlich sein wird. Dies kann z.B. in Form einer Akkreditierung und Überwachung durch eine zentrale öffentliche Einrichtung umgesetzt werden und/oder über Verfahrensweisungen mit Einzelheiten zur Besetzung, sachlichen Ausstattung, Verfahrensablauf oder auch Fachkompetenz einer Ethik-Kommission. Eine Uneinheitlichkeit des Qualitätsstandards würde auch zur Uneinheitlichkeit der Entscheidungen im Bewertungsverfahren führen. Mit der Folge, dass das Ziel einer einheitlichen Entscheidung in Frage gestellt würde.

3. Strahlenschutzrechtliche Genehmigung als Verfahrenshemmnis

Die vorangegangenen Ausführungen zeigen, dass aufgrund der neuen Verordnung Änderungen in den nationalen Regelungen zur klinischen Prüfung notwendig sein werden. Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, ob diese „Gelegenheit“ genutzt werden könnte, um die derzeitigen strahlenschutzrechtlichen Vorgaben zur medizinischen Forschung am Menschen anzupassen. Jene Vorgaben der Strahlenschutzverordnung⁷⁸ sowie der Röntgenverordnung⁷⁹ waren in den vergangenen Jahren immer wieder Gegenstand intensiver Diskussionen der beteiligten Kreise (forschende Industrie aber auch unabhängige Forscher). Die Vorgaben wurden zuletzt durch die Verordnung zur Änderung strahlenschutzrechtlicher Verordnungen⁸⁰ reformiert, welche am 1. 11. 2011 in Kraft getreten ist. Die vorgenommenen Änderungen betrafen auch das Genehmigungsverfahren beim Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) für die Anwendung von Strahlung in der medizinischen Forschung am Menschen u.a. mit dem Ziel, die sehr lange Verfahrensdauer von bis zu einem Jahr oder nicht selten auch länger zu reduzieren.⁸¹ Um dieses Ziel zu erreichen, wurde für die Anwendung von Strahlung im Rahmen der Begleitdiagnostik bei klinischen Prüfungen ein sog. vereinfachtes Genehmigungsverfahren eingeführt. Es sieht eine Anlehnung an die 60-Tage-Frist der Entscheidung einer Ethik-Kommission für die klinische Prüfung mit Arzneimitteln vor. Das BfS selbst soll sich lediglich an dieser Frist orientieren. Eine Frist für die Genehmigung

durch das BfS wurde jedoch nicht in die betreffenden Verordnungen aufgenommen. In der Praxis zeigt sich, dass dem BfS eine Orientierung an den gesetzlichen Fristen der klinischen Prüfung nach wie vor nicht gelingt, so dass die Einführung von Fristen als unbedingt erforderlich angesehen wird.

Art. 91 der neuen Verordnung regelt das *Verhältnis zu anderer Gesetzgebung der Union*. Danach lässt die Verordnung insbesondere die Richtlinie 97/43/Euratom⁸² und die Richtlinie 96/29/Euratom⁸³ des Rates unberührt. (Hierbei ist zu berücksichtigen, dass inzwischen die neue Richtlinie 2013/59/Euratom vom 5. 12. 2013 zur Festlegung grundlegender Sicherheitsnormen für den Schutz vor den Gefahren einer Exposition gegenüber ionisierender Strahlung⁸⁴ die Richtlinien 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom und 2003/122/Euratom mit Wirkung zum 6. 02. 2018 aufhebt.⁸⁵) Durch Art. 91 der neuen Verordnung wird die Zuständigkeit für diesen Regelungsbereich weiterhin den Euratom-Bestimmungen zugewiesen. Das Problem fehlender Fristen und des erheblichen Verzugs für den Beginn klinischer Prüfungen in Deutschland besteht damit weiterhin. Da die Genehmigung von Begleitdiagnostik weiterhin parallel zur Genehmigung einer klinischen Prüfung notwendig sein wird, wird durch das Fehlen von Fristen im strahlenschutzrechtlichen Genehmigungsverfahren zugleich auch die Effektivität der Genehmigung der klinischen Prüfung unterminiert. Dies widerspricht den europarechtlichen Grundprinzipien des Effektivität und Äquivalenz und gleichermaßen auch dem Ziel einer Zentralisierung des Verfahrens. Ohne Einführung von Fristen werden die bisherigen nationalen strahlenschutzrechtlichen Vorgaben zukünftig mit den gesetzten Zielen der Verordnung über die klinische Prüfung kollidieren. Daher ist dafür Sorge zu tragen, dass eine Fristenregelung auch für das Genehmigungsverfahren im strahlenschutzrechtlichen Bereich eingeführt wird. Solange mit der Festlegung von Fristen der von den Euratom-Bestimmungen festgelegte Mindeststandard nicht unterwandert wird, steht einer Verknüpfung des strahlenschutzrechtlichen Genehmigungsverfahrens mit Fristen in Anlehnung an die Genehmigungsfristen einer klinischen Prüfung nichts entgegen.

Anschrift der Verfasser:

RAin Dr. Heike Wachenhausen

RAin Susanna Dienemann, LL.M.

Wachenhausen Rechtsanwälte

An der Untertrave 16

23552 Lübeck

E-Mail: h.wachenhausen@wachenhausen-law.com

E-Mail: s.dienemann@wachenhausen-law.com www.wachenhausen-law.com

¹ ABI. L 158 v. 27. 05. 2014, S. 1.

² COM (2012) 369 final 17. 07. 2012; vgl. hierzu *Dienemann/Wachenhausen*, PharmR 2012, 429ff.

³ Vgl. hierzu *Greifeneder/Veh*, PharmR 2014, 325ff.

⁴ 2. 04. 2014 Annahme des Verordnungstexts durch das Europäische Parlament

⁵ 14. 04. 2012 Annahme des Verordnungstext durch den Ministerrat.

⁶ BrDrs. 413/12, 12. 10. 2012, S. 3, 4.

⁷ Vgl. Art. 99 UA (1) VO 536/2014, Inkrafttreten zwanzig Tage nach der Veröffentlichung.

⁸ Vgl. Art. 99 UA (2) VO 536/2014; die VO gilt erst, wenn die Kommission offiziell positiv mitteilt, dass das neue EU-Portal (Art. 80) und die neue EU-Datenbank (Art. 81) voll funktionsfähig sind (siehe III. 1).

⁹ Vgl. Art. 3 VO 536/2014, der Aspekt findet sich auch in Erwägungsgrund 1 der Verordnung.

¹⁰ Die Verordnung gilt für den gesamten Europäischen Wirtschaftsraum (EWR) und somit für die EU Mitgliedstaaten und EFTA Staaten Norwegen, Island und Lichtenstein.

¹¹ Vgl. Art. 2 Abs. 2 Nr. 14 VO 536/2014; Wortlaut. d. engl. Sprachfassung: *'Sponsor' means an individual, company, institution or organisation which takes responsibility for the initiation, for the management and for setting up the financing of the clinical trial:*

¹² Vgl. hierzu etwa *Kloesel/Cyran*, Arzneimittelrecht Kommentar, § 4 A1.0, Ziffer 74, Blatt 23 (125. Akt.-Lief. 2013; *Franken in Fuhrmann/Klein/Fleischfresser*, Arzneimittelrecht Kommentar § 12, Rn 45, 2. Auf.; *Heil/Lützel* in *Diener/Reese*, Handbuch des Arzneimittelrechts, § 4, Rn 129ff., 1. Aufl.

- 13 Vgl. Art. 72 Abs. 1 Satz 1 VO 536/2014.
- 14 Vgl. zum Prinzip der Einheitlichkeit des Sponsors *Wachenhausen* in Kügel/Müller/Hoffmann, Arzneimittelgesetz Kommentar, § 4 Rn 167, 1. Aufl.
- 15 Vgl. ausführlich zum *Legal representative* bei klinischen Prüfungen *Wachenhausen/ZimmermannPharmR* 2014, 129ff.
- 16 Vgl. Art. 74 Abs. 1 VO 536/2014.
- 17 Vgl. Art. 2 Abs. 2 Nr. 15 VO 536/2014.
- 18 Vgl. Art. 2 Buchst. f RL 2001/20, ABI. L 121, v. 1. 05. 2001, S. 34.
- 19 *Rehmann*, AMG Kommentar § 4 Rn 27.
- 20 Art. 49 UA 1 VO 536/2014.
- 21 Vgl. Art. 2 Abs. 2 Nr. 16 VO 536/2014.
- 22 Vgl. Art. 73 UA 1 VO 536/2014.
- 23 Zweites Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher Vorschriften und anderer Vorschriften vom 19. 10. 2012 (sog. „16. AMG-Novelle“) in BGBl. I S. 2192, Nr. 50 v. 25. 10. 2012. Vgl. hierzu *Franken* in *Fuhrmann/Fleischfresser/Klein* § 12 Rn 42, 2. Aufl.
- 24 Vgl. Prüferdefinition in § 4 Abs. 25 S. 2 AMG.
- 25 Vgl. RegE 2.AMG v. 10. 02. 2012.
- 26 Vgl. Art. 2 Abs. 2 Nr. 12 VO 536/2014.
- 27 Vgl. Art. 5 Abs. 1 UA 2 VO 536/2014.
- 28 Vgl. Art. 83 VO 536/2014.
- 29 Vgl. Art. 85 VO 536/2014.
- 30 Vgl. zu den weiteren Aufgaben vgl. Art. 85 Abs. 2 VO 536/2014.
- 31 Vgl. Art. 81 UA 2 VO 536/2014.
- 32 Vgl. Art. 80 UA 1 VO 536/2014.
- 33 Vgl. Art. 80 UA 2 i.V.m. Art. 81 VO 536/2014.
- 34 Vgl. Art. 82 Abs. 3 VO 536/2014.
- 35 Vgl. Art. 99 UA 2 i.V.m. Art. 83 Abs. 3 VO 536/2014
- 36 Vgl. Art. 5 Abs. 1 UA 1 VO 536/2014.
- 37 Vgl. Art. 25 Abs. 1 VO 536/2014.
- 38 Vgl. Art. 5 Abs. 1 UA 5 VO 536/2014, Dazu sollen die von der Koordinations- und Beratungsgruppe für klinische Prüfungen (KBkP) zusammen mit der Kommission entwickelten Empfehlungen berücksichtigt werden. Die KBkP besteht aus nationalen Kontaktstellen und wird von einem Vertreter der Kommission geleitet, vgl. Art. 85 Abs. 2 Buchst. c) VO 536/2014.
- 39 Vgl. Art. 5 Abs. 1 UA 6 VO 536/2014.
- 40 Vgl. Art. 5 Abs. 1 UA 7 VO 536/2014.
- 41 Vgl. Art. 5 Abs. 3 VO 536/2014.
- 42 Vgl. Art. 5 Abs. 5 VO 536/2014.
- 43 Vgl. Art. 5 Abs. 5 UA 3 VO 536/2014.
- 44 Vgl. Art. 6 Abs. 1. VO 536/2014.
- 45 Vgl. Art. 6 Abs. 2 VO 536/2014.
- 46 Vgl. Art. 6 Abs. 3 VO 536/2014.
- 47 Vgl. Definition in Art. 2 (2) Nr. 5 VO 536/2014.
- 48 Dies sind Arzneimittel, die mit Hilfe eines in Ziffer 1 genannten biotechnologischen Verfahrens hergestellt wurden.
- 49 ABI. L 136 v. 30. 04. 2004, S. 1 Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittelagentur.
- 50 Vgl. Art. 6 Abs. 5 VO 536/2014.

- 51 Vgl. Art. 6 Abs. 5 UA 4 S. 2VO 536/2014.
- 52 Dies sind Arzneimittel, die mit Hilfe eines in Ziffer 1 genannten biotechnologischen Verfahrens hergestellt wurden.
- 53 ABl. L 136 v. 30. 04. 2004, S. 1.
- 54 Vgl. Art. 6 Abs. 8 UA 2 VO 536/2014.
- 55 Vgl. Art. 6 Abs. 8 UA 1 VO 536/2014.
- 56 Vgl. Art. 6 Abs. 8 UA 3 VO 536/2014.
- 57 Vgl. Art. 6 Abs. 8 UA 4 VO 536/2014.
- 58 Vgl. Art. 6 Abs. 8 UA 5 VO 536/2014.
- 59 Abl. L 281 v. 23. 11. 1995, S. 31 Richtlinie 95/46/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 24. 10. 1995 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten und zum freien Datenverkehr.
- 60 Vgl. Art. 7 Abs. 1 VO 536/2014.
- 61 Vgl. Art. 7 Abs. 2 VO 536/2014.
- 62 Vgl. Art. 8 Abs. 1 UA 1 VO 536/2014.
- 63 Vgl. Art. 8 Abs. 1 UA 2 VO 536/2014.
- 64 Vgl. Art. 8 Abs. 2 UA 2 VO 536/2014.
- 65 Vgl. Art. 8 Abs. 2 UA 3 VO 536/2014.
- 66 Für den Fall der Versagung sind die Mitgliedstaaten aufgefordert ein Rechtsmittelverfahren vorzusehen.
- 67 Vgl. Art. 8 Abs. 5 VO 536/2014.
- 68 Vgl. Kapitel III, Art. 15 ff VO 536/2014.
- 69 Vgl. Art. 26 VO 536/2014.
- 70 Es handelt sich auch bei der zustimmenden Bewertung einer zuständigen Ethik-Kommission um einen Verwaltungsakt i.S.d. § 35 Satz 1 VwVfG, da sie einen Regelungscharakter hat. Ohne die zustimmende Bewertung einer zuständigen Ethik-Kommission darf die klinische Prüfung auch dann nicht begonnen werden, wenn eine Genehmigung der Bundesoberbehörde vorliegt, vgl. *Wachenhausen* in Kügel/Müller/Hofmann, Arzneimittelgesetz Kommentar, § 42 Rdnr. 4 m.w.N.
- 71 COM (2012) 369 final v. 17. 07. 2012; Dienemann/Wachenhausen, PharmR 2012, 429, 434.
- 72 Vgl. *Korzilius*, Dtsch Ärztebl. 2013; 110(9);
- 73 Der Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen in Deutschland hat am 5. 07. 2013 eine Resolution verabschiedet, die die Festlegung von Mindeststandards bei der Verabschiedung und Umsetzung der Verordnung fordert oder zumindest eine Möglichkeit schafft, die es erlaubt, diese geforderten Mindeststandards in das deutsche Recht umzusetzen; abrufbar über die Website des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen: www.ak-med-ethik-komm.de.
- 74 Gemäß Art. 4 der Verordnung sollen die Mitgliedstaaten dafür sorgen, dass die Fristen und Verfahren für die Überprüfung durch die Ethik-Kommissionen mit den Fristen und Verfahren vereinbar sind, die in dieser Verordnung für die Bewertung des Antrags auf Genehmigung einer klinischen Prüfung festgelegt sind.
- 75 Investigational Medicinal Product Dossier – IMPD.
- 76 Vgl. Art. 8 Abs. 4; Art 19 Abs. 2 UA 3; Art. 20 Abs. 7; Art. 23 Abs. 4 VO 536/2014.
- 77 Vgl. Art. 8 Abs. 4; Art 19 Abs. 2 UA 3; Art. 20 Abs. 7; Art. 23 Abs. 4 VO 536/2014.
- 78 Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (Strahlenschutzverordnung – StrISchV), BGBl. I S. 1714; 2002 I S. 1459, v. 20. 7. 2001.
- 79 Verordnung über den Schutz vor Schäden durch Röntgenstrahlen (Röntgenverordnung – RöV), BGBl. I S. 604, v. 30. 4. 2003.
- 80 Verordnung zur Änderung strahlenschutzrechtlicher Verordnungen vom 4. 10. 2011, BGBl. 2011 Teil I, S. 2000.
- 81 Siehe *Sträter*, Klinische Forschung in Deutschland – jetzt auch mit Strahlenschutz?, Pharm.Ind. 2012, S. 2; die gemeinsame Stellungnahme des vfa und des BPI zum Entwurf einer „Verordnung zur Änderung strahlenschutzrechtlicher Verordnungen“, (BR-Drs 266/11), S. 5 spricht von einer Dauer des Verfahrens *von 3 bis 13 Monaten*.
- 82 Richtlinie 97/43/Euratom des Rates vom 30. Juni 1997 über den Gesundheitsschutz von Personen gegen die Gefahren ionisierender Strahlung bei medizinischer Exposition und zur Aufhebung der Richtlinie 84/466/Euratom, ABl. L 180 v. 9. 7. 1997, S. 22.
- 83 Richtlinie 96/29/Euratom des Rates vom 13. Mai 1996 zur Festlegung der grundlegenden

Sicherheitsnormen für den Schutz der Gesundheit der Arbeitskräfte und der Bevölkerung gegen die Gefahren durch ionisierende Strahlungen, ABl. L 159 v. 29. 06. 1996, S. 1.

⁸⁴ ABl. L 13 v. 17. 1. 2014, S. 1.

⁸⁵ Vgl. Art. 107 Richtlinie 2013/59/Euratom – „Aufhebung“.