

**Stellungnahme des Netzwerks der Koordinierungszentren für Klinische Studien, des MFT Medizinischer Fakultätentag, des Verbands der Universitätsklinika Deutschlands, der Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie**

zu dem

**Referentenentwurf des Bundesministeriums für Gesundheit für einen Entwurf der 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)**

Bearbeitungsstand 04.04.2017

Wir danken dem Bundesministerium für Gesundheit für die Möglichkeit, zu dem Referentenentwurf für eine Klinische-Prüfung-Verfahrensverordnung Stellung nehmen zu können.

Grundsätzlich halten wir die vorgeschlagenen Regelungen, insbesondere im Hinblick auf die darin vorgesehenen Fristen für ambitioniert, auch wenn wir natürlich wissen, dass diese im Grundsatz auf den Fristen in der Verordnung (EU) 536/2014 beruhen. Die Zahl der Ethik-Kommissionen, die sich für das so definierte Bewertungsverfahren registrieren lassen können, wird nach unserer Einschätzung voraussichtlich stark eingeschränkt sein. Wir gehen davon aus, dass dies im besonderen Maße universitäre Ethik-Kommissionen treffen wird, die aus Mitteln der Hochschulmedizin finanziert werden und die derzeit vor allem mit ehrenamtlichen Mitgliedern arbeiten. Für die nicht-kommerzielle, akademische Forschung wäre es höchst bedauerlich, wenn die universitären Ethikkommissionen nur eingeschränkt am Bewertungsverfahren teilnehmen könnten, da diese die besondere Problematik dieser klinischen Prüfungen gut verstehen. Wir plädieren daher dafür, die in dem Verordnungsentwurf vorgesehenen Fristen im Rahmen des Machbaren zu erweitern und nicht ohne Not zusätzliche Verkürzungen der ohnehin knappen Fristen einzuführen. Vor diesem Hintergrund halten wir es zudem für wichtig, die Ethik-Kommissionen entsprechend auszustatten (sowohl auf der Ebene der Geschäftsstellen, als auch auf der Ebene der Kommissionsmitglieder), damit diese den Verfahren gerecht werden können. Hierzu sollten beispielsweise den Universitäten ggf. zusätzliche Mittel bereitgestellt werden.

Insgesamt erachten wir den Entwurf in vielen Punkten noch als zu vage. So sind die Angaben dazu, welche Nachweise wie zu erbringen sind, sehr offen definiert, wohingegen mögliche finanzielle oder sonstige Abhängigkeiten viel strikter und umfänglicher geregelt sind. Die in der Verordnung angeführten Angaben reichen unseres Erachtens nicht, um zu evaluieren, ob Ausstattung und personelle Kapazitäten gegeben sind, um die Aufgaben vollumfänglich erfüllen zu können. Vielleicht wäre es aus Gründen der Vereinheitlichung sinnvoll, hier ähnliche Vorgaben wie für die Formblätter in Anlage I und II zu machen.

Die Verordnung reguliert die Prozesse bei den Ethik-Kommissionen sehr detailliert, macht aber kaum Vorgaben für die Prozesse bei der Bundesoberbehörde. Generell denken wir, dass auch die Abläufe bei den Behörden ergänzt werden sollten, da die Verordnung eigentlich das Zusammenspiel von Behörden und Ethikkommissionen beschreiben soll. Darüber hinaus sollte mehr auf den gemeinschaftlichen Aspekt der Beratung abgestellt

werden. Wenn man ausschließlich den Verordnungsentwurf betrachtet, stellt sich kein Kommunikationsprozess zwischen den Beteiligten im Antragsverfahren dar. Sollen beide Prozesse völlig voneinander getrennt beschrieben werden?

Im Hinblick auf den Geschäftsverteilungsplan hätten wir auf der Basis von AMG § 41b Abs. 2 mehr Angaben/Kriterien erwartet. Uns wird nicht klar, wie flexibel der Geschäftsverteilungsplan ist und wie kurzfristige Änderungen der Reihenfolge genau funktionieren. Eine gewisse Flexibilität sollte nach unserer Einschätzung gegeben sein, um auf die verschiedenen Anforderungen der einzelnen klinischen Prüfungen (mono-/multizentrisch, national/multinational, Zahl der involvierten Zentren, Art der Prüfung, Zahl der zu erwartenden Amendments,...) und die damit verbundene zeitliche Belastung reagieren zu können. Es wäre sicher sinnvoll, zusätzlich ein Verfahren für kurzfristige Änderungen im Geschäftsverteilungsplan zu beschreiben. Außerdem würden wir gern wissen, wo das BfArM den Geschäftsverteilungsplan veröffentlicht.

Wir begrüßen, dass die Möglichkeit einer Beratung im Vorfeld einer Einreichung mit in die Verfahrensverordnung aufgenommen wurde. Nicht beschrieben ist allerdings, wie sich Ethik-Kommission und Bundesoberbehörde über eine solche Beratung austauschen, wenn ausschließlich eine ethische Beratung erfolgt. Gibt es hierzu eine digitale Plattform oder Datenbank, die gemeinsam genutzt wird? Ist es richtig, wenn wir davon ausgehen, dass eine Bekanntmachung regeln wird, wie der Antragsteller erfährt, welche Ethik-Kommission er im Hinblick auf eine Beratung ansprechen kann?

Uns wurde nicht ganz verständlich, ob und wie die Angaben zu einer eventuellen Befangenheit in die Auswahl einer Ethik-Kommission für die Bewertung einer bestimmten klinischen Prüfung und damit in den Geschäftsverteilungsplan einfließen. So wie wir es verstehen, wird das Thema „Unabhängigkeit“ nur auf Ebene der Mitglieder der einzelnen Ethik-Kommission geregelt (siehe § 3 Abs. 4 Satz 3.), und die Angaben gemäß Anlage II sollen vertraulich in der Geschäftsstelle der Ethik-Kommissionen behandelt werden. Müsste eine „Befangenheit“ nicht auch auf Ebene der einzelnen Ethik-Kommissionen und nicht nur ihrer Mitglieder abgebildet werden? Sollte es dafür auf Ebene des Geschäftsverteilungsplans nicht auch Abfragen geben, die dafür sorgen, dass Interessenskonflikte (z. B. Beratung eines universitären Sponsors durch die eigene universitäre EK) vermieden werden? Nach unserer Einschätzung ist nur in diesem Kontext eine Abfrage wie in Anlage II Nummer 2 c sinnvoll. Wie bereits oben erwähnt, wären hier für die Logistik evtl. Aktualisierungen des Geschäftsverteilungsplans zu überdenken.

Für bedauerlich erachten wir, dass die in der Verfahrensverordnung hinterlegte Gebührenordnung bisher keine Unterscheidung zwischen akademischen (nicht-kommerziellen) und kommerziellen klinischen Prüfungen vornimmt (es wird in der Begründung nur von den Gebühren im Verhältnis zu den Aufwendungen für die Entwicklung eines Arzneimittels gesprochen). Auch erfolgt keine Unterscheidung zwischen klinischen Prüfungen und minimal-interventionellen klinischen Prüfungen. Für akademische Sponsoren bedeutet dies, dass somit Kosten für Prüfungen entstehen, die bisher nicht mit Kosten belegt waren (z. B. bei monozentrischen klinischen Prüfungen) oder bei denen bislang – insbesondere bei Bewertungen durch universitäre Ethik-Kommissionen – reduzierte Kostensätze galten.

Wir bitten daher dringend zu prüfen, ob bei den Gebühren Differenzierungen vorgenommen werden können, zumal die Universitäten selbst Landeseinrichtungen sind und es sich bei akademischen klinischen Prüfungen um einen Beitrag zur Daseinsfürsorge handelt. Diese Bitte sollte außerdem vor dem Hintergrund gesehen werden, dass die öffentlichen Förderer derzeit die Kosten für die Bewertung durch Ethik-Kommissionen im Rahmen einer Förderung oft nicht berücksichtigen, da diese vom Förderer der Grundausstattung zugerechnet werden.

Die erhöhten Kosten betreffen insbesondere Studien, bei denen viele Prüfstellen mit jeweils mehreren Prüfern involviert sind (also große, versorgungsnahе Studien, insbesondere in der Onkologie). Aufgrund der fehlenden Klarheit in der EU-Verordnung sind in dem Entwurf derzeit Kosten für die Bewertung jedes Prüfers vorgesehen. Hier würden wir vorschlagen, nur den Hauptprüfer und einen weiteren Prüfer zu bewerten, wie dies bereits angedacht war oder alternativ die Prüfgruppe einmal gesamt zu bewerten und nur bei Wechsel des Hauptprüfers bzw. des weiteren Prüfers das entsprechende neue Mitglied zu bewerten (wobei die dafür angesetzten Kosten ggf. reduziert werden könnten).

Unklar ist darüber hinaus, wie hoch die Gesamtgebühr für das Bewertungsverfahren sein wird, die durch den Sponsor für die Bewertung einer klinischen Prüfung zu entrichten ist, da Angaben für die Gebühren bei der Bundesoberbehörde fehlen.

Im Hinblick auf §12 Abs. 2 verstehen wir nicht, wozu dieser Passus aufgenommen wurde. Über die Gebühr im beschriebenen Bewertungsverfahren hinaus können doch keine weiteren Gebühren anfallen, die an die Ethik-Kommission zu entrichten wären.

## **Unsere Kommentare im Einzelnen:**

### **1. Zu E.3 Erfüllungsaufwand der Verwaltung**

Wie bereits oben beschrieben, gehen wir davon aus, dass insbesondere auf die universitären Ethik-Kommissionen erhebliche Aufwände (personelle Ressourcen, Ausstattung) zukommen, um den fristgerechten Ablauf des Verfahrens gewährleisten zu können. Die Mittel für die Universitäten sollten daher entsprechend aufgestockt werden, um diese Ausstattung – auch für die Mitglieder der Ethik-Kommissionen, nicht nur der Geschäftsstelle – gewährleisten zu können.

### **2. Zu § 2 Registrierungen**

Generell halten wir es für sinnvoll, für alle Registrierungsanforderungen Nachweise zu erbitten. Im Hinblick auf die Anzahl der Mitarbeiter der Geschäftsstelle einer Ethik-Kommission wäre es wünschenswert, die Anzahl der Vollzeitstellen anzugeben, da viele Geschäftsstellen mit Teilzeitarbeitskräften besetzt sind. Darüber hinaus sollten Nachweise zur Qualifikation der Mitglieder der Ethik-Kommission erfragt werden. Auch sollte bei der Anzahl der klinischen Prüfungen spezifiziert werden nach „klinischen Prüfungen gemäß AMG/EU-Verordnung“.

### **3. Zu § 3 Registrierungsvoraussetzungen:**

Nach Absatz 1 können sich *„Die dazugehörigen Vorgaben (können sich) aus landesrechtlichen Regelungen oder der Geschäftsordnung der Ethik-Kommission ergeben.“* Wir würden erwarten, dass die Vorgaben harmonisiert werden, um eine möglichst einheitliche Ausstattung der Ethik-Kommissionen zu gewährleisten. Wie zu § 2 bereits angemerkt, sollten aus unserer Sicht Nachweise über die Vorgaben erbracht werden und die Geschäftsordnungen der jeweiligen Ethik-Kommissionen sollten vorgelegt werden. Damit die Ethik-Kommissionen auch klinische Prüfungen bearbeiten können, die gleichzeitig unter das Strahlenschutzgesetz fallen, sollten die Voraussetzungen für die Registrierung gemäß Strahlenschutzgesetz hier mit aufgenommen werden.

#### **4. Zu § 4 Geschäftsverteilungsplan**

Es ist unklar, wie flexibel die festgelegte Reihenfolge gehandhabt wird. Da Änderungen erst nach Veröffentlichung wirksam werden und eine Veröffentlichung innerhalb eines Monats erfolgen muss, kann auf kurzfristig eintretende Probleme möglicherweise nicht ausreichend flexibel reagiert werden. Wo wird der Geschäftsverteilungsplan durch das BfArM veröffentlicht, ist er öffentlich einsehbar?

Woher erfährt der Antragsteller, an wen er sich im Hinblick auf ein Beratungsverfahren wenden kann, gibt es hierzu eine Datenbank, aus der die Reihenfolge der Ethik-Kommissionen ersichtlich ist und die entsprechend häufig in automatisierter Form aktualisiert wird? Wird dies Gegenstand einer Bekanntmachung sein?

#### **5. Zu § 5 Validierung**

Wenn eine Ethik-Kommission innerhalb von zwei Kalendertagen eine Stellungnahme gegenüber der Bundesoberbehörde abgeben muss, bedeutet das, dass die betreffende Ethik-Kommission ggf. auch am Wochenende besetzt sein muss. Eine solche Vorgabe ist schwer umzusetzen.

Unserer Meinung nach könnte die Frist auf drei oder sogar vier Kalendertage verlängert werden. Auch eine solche Zeitvorgabe müsste ausreichen, um die Einhaltung der Fristvorgabe der Verordnung gewährleisten zu können. Gleichmaßen könnte in Satz 1 die Frist in Fällen, in denen die Bundesrepublik Deutschland betroffener Mitgliedstaat ist, auf fünf Tage verlängert werden.

#### **6. Zu § 6 Prüfung der in Teil I des Bewertungsberichts zu behandelnden Aspekte**

Sowohl Bundesoberbehörde als auch Ethik-Kommission sollen gemäß dem im Arzneimittelgesetz festgelegten Verfahren wesentliche Teile von Teil I bewerten. Aus diesem Grund sollte das beschriebene Verfahren einen partnerschaftlicheren Ansatz beinhalten. Sofern eine Kommunikation im Vorfeld der Übermittlung der Stellungnahme der Ethik-Kommission stattgefunden hat, können dann auch etwas großzügigere Fristen gewählt werden.

Zu Abs. 3: Die Frist für die Verlängerung sollte unseres Erachtens in Absprache mit der Ethik-Kommission festgelegt werden.

Zu Abs. 4: Da insgesamt zwölf Tage zur Verfügung stehen, könnte man die Frist für die Ethik-Kommission auch auf neun bis zehn Tage verlängern, insbesondere, wenn im Verfahren eine Kommunikation von Bundesoberbehörde und Ethik-Kommission stattgefunden hat.

Zu Abs. 5: Die Frist könnte auf fünf Tage verlängert werden. Unklar ist uns, warum die Ethik-Kommission erst in der Konsolidierungsphase einbezogen wird. Es wäre doch sinnvoll, dass die Stellungnahme der Ethik-Kommission bereits bei der Erstbewertung mit berücksichtigt wird.

Zu Abs. 6: Auch hier fehlt uns die Kommunikation zwischen Bundesoberbehörde und Ethik-Kommission um festzulegen, welche zusätzlichen Informationen angefordert werden sollen.

Zu Abs. 8: Auch hier würden wir die Ethik-Kommission bereits in die erste Überprüfung der zusätzlichen Unterlagen mit einbeziehen, nicht nur in die Konsolidierung. Die Frist könnte auch hier auf fünf Tage verlängert werden, da die maximale Frist für diesen Schritt sieben Tage beträgt.

#### **7. Zu § 7 Prüfung der in Teil II des Bewertungsberichts zu behandelnden Aspekte**

Hier sind keine Fristen angegeben. Wir gehen davon aus, dass dies damit zusammenhängt, dass die Ethik-Kommission allein für Teil II zuständig ist und die Fristen durch die EU-VO vorgegeben sind.

## **8. Zu § 8 Hinzuziehung eines weiteren Mitgliedstaats**

Zu Abs. 2: Hier wäre es unseres Erachtens nach sinnvoll, die Ethik-Kommission in die Entscheidung, welche zusätzlichen Informationen erforderlich sind, einzubinden.

In Abs. 4 sind keine Fristen angegeben. Wir gehen davon aus, dass dies damit zusammenhängt, dass die Ethik-Kommission allein für Teil II zuständig ist und die Fristen durch die EU-VO vorgegeben sind.

## **Zu § 9 Wesentliche Änderungen**

Zu Abs. 3: Der Zeitraum der Fristverlängerung sollte unseres Erachtens mit der Ethik-Kommission abgestimmt werden.

Zu Abs. 5: Die Frist könnte um einen Tag verlängert werden. Auch sollte die Ethik-Kommission bereits in die Erstbewertungsphase involviert werden.

Zu Abs. 6: Bundesoberbehörde und Ethik-Kommission sollten sich abstimmen, welche zusätzlichen Informationen angefordert werden.

Zu Abs. 7: Die Frist könnte ggf. um einen Tag verlängert werden.

Zu Abs. 8: Die Frist könnte um einen oder zwei Tage verlängert werden.

## **9. Zu § 12 Gebühren**

Den Satz *„Im Übrigen gelten für die Ethik-Kommissionen die gebührenrechtlichen Regelungen für die Länder“* verstehen wir in diesem Zusammenhang nicht. Es kann doch keine weiteren Gebühren für die jeweilige klinische Prüfung geben. Welche gebührenrechtlichen Regelungen sollten daher gelten?

## **10. Zu Anlage II (zu § 3)**

### **„c. Drittmittel oder sonstige Unterstützung“.**

Für ein Mitglied der Ethik-Kommission, das bei einer Universität angestellt ist, ist es schwierig bis unmöglich, die hier geforderten Informationen zu liefern, da Forschungsgelder an die jeweiligen Fakultäten und dort z. B. an verschiedene Institute gezahlt werden. Es wäre zu überlegen, ob man solche Angaben nicht organisationsübergreifend pro Ethik-Kommission erfasst, wenn dies z. B. institutionelle (z.B. universitäre Ethik-Kommissionen sind).

### **„f. Sind oder waren Sie innerhalb der vergangenen drei Kalenderjahre Prüfer bei einer klinischen Prüfung?“**

Könnte hier nicht dieselbe Liste verwendet werden, die der Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen den Prüfern für die Antragstellung der jeweiligen Ethik-Kommission vorgibt, dann könnten die Kollegen diese weiterhin nutzen?

## **11. Zu Anlage III (zu § 12); Verzeichnis über die Höhe der Gebühren**

Man sollte nochmals prüfen, ob die jeweils veranschlagten Gebühren in angemessenem Verhältnis zu dem mit der Aufgabe verbundenen Aufwand stehen. Auch würden wir dafür plädieren, nicht für die Bewertung jedes Prüfers Gebühren zu erheben, sondern diese in die Bewertung der Prüfstelle 2.3.1) einfließen zu lassen und nur bei Nachmeldungen weitere Gebühren zu erheben.

Bei Amendments werden nur wesentliche Änderungen zu Teil I und wesentliche Änderungen zu Teil II abgehandelt. Wie werden neue Prüfstellen/Prüfer bewertet? Fallen diese pauschal unter die wesentlichen Änderungen zu Teil II oder fallen dann pro neuer Prüfstelle/neuem

Prüfer wieder extra Kosten an?

Da die Verordnung eigentlich das Zusammenspiel von Ethik-Kommissionen und Bundesoberbehörden beschreiben soll, wäre es sinnvoll, auch die Gebührensätze der Bundesoberbehörden hier mit aufzuführen.

## 12. Zu VI. Rechtsfolgen

„6. Weitere Kosten/Rechtsfolgen“.

Bei diesem Punkt wird aus unserer Perspektive, wie bereits formuliert, die besondere Problematik der akademischen klinischen Forschung nicht berücksichtigt. Wir plädieren dafür, diesen Aspekt entsprechend zu berücksichtigen.

Wir wären dankbar, wenn unsere Anmerkungen in Ihre weiteren Überlegungen einfließen könnten.

Berlin, 12.04.2017

für die oben genannten Organisationen



Dr. Xina Grählert  
Im Auftrag des Vorstands  
KKS-Netzwerk



Insa Bruns  
Leiterin der Geschäftsstelle  
KKS-Netzwerk