

Prof. Dr. med. Gerhard Ehninger  
Geschäftsführender Vorsitzender

Dr. med. Friedrich Overkamp  
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Mathias Freund  
Sekretär und Schatzmeister

Hauptstadtbüro der DGHO  
Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin  
Tel. 030.27 87 60 89 - 0  
Fax: 030.27 87 60 89 - 18  
info@dgho.de

Hauptstadtbüro der DGHO • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Bundesministerium für Gesundheit  
Herrn Ministerialrat Hans-Peter Hofmann  
Rochusstr. 1

53107 Bonn

**Per E-Mail: 114@bmg.bund.de**

Berlin, den 27. August 2012

**Klinische Prüfung in der EU**  
**Ihr Az.: 114-49012-27**

Sehr geehrte Damen und Herren,  
sehr geehrter Herr Hofmann,

wir nehmen Bezug auf Ihren Brief vom 18.07.2012, mit dem Sie uns den Vorschlag der EU-Kommission für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (COM (2012) 369 final) übersandt haben und danken Ihnen, dass Sie uns Gelegenheit geben, hierzu Stellung zu nehmen. Wir danken auch für die Einladung zur Anhörung am 4. September 2012. Für die DGHO werden Prof. Dr. Wörmann und Herr Ladiges an der Anhörung teilnehmen.

Die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie ist die medizinische Fachgesellschaft von Ärzten und Wissenschaftlern, die auf die Erforschung, Diagnose und Behandlung von Blutkrankheiten, und bösartigen Tumoren spezialisiert sind. Ihre Mitglieder leisten durch die Initiierung, Leitung und Durchführung internationaler, multizentrischer Studien einen substantziellen Beitrag zur Etablierung von Therapiestandards. Es handelt sich hierbei um nicht-kommerzielle Studien, (investigator-initiated trials – IIT), die versorgungsnah in der Regel als Therapieoptimierungsstudien durchgeführt werden. Die in diesen Studien verwendeten Prüfpräparate sind zugelassene Arzneimittel, die „bestimmungsgemäß“ gebraucht werden, also entweder in der zugelassenen Indikation oder aber in einem in der klinischen Therapie praktizierten off-label use angewendet werden.<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Vgl. hierzu Kloesel/Cyran, AMG, § 5 Anm. 17; Hofmann, in: Kügel/Müller/Hofmann, AMG, § 5 Rn. 17.

Die IIT Studien bezwecken keine „Arzneimittelprüfung“, sondern sie sind auf eine Optimierung der Therapie massiv – lebensbedrohlich – erkrankter Patienten gerichtet.

Nach Inkrafttreten der Richtlinie 2001/83/EG und deren Umsetzung in den Mitgliedstaaten ist die Durchführung von IIT in erheblichem Maße erschwert worden mit der Folge, dass deren Anzahl seither – wie von der EU-Kommission dargelegt und auch aus einer neuen Studie<sup>2</sup> ersichtlich – in erheblichem Maße rückgängig ist.<sup>3</sup> Dies ist insbesondere deshalb als dramatisch zu bezeichnen, weil in der Onkologie und Hämatologie – insbesondere bei pädiatrischen Patienten – der Einschluss in eine Therapieoptimierungsstudie lebensverlängernd ist.<sup>4</sup>

Das Ziel der Richtlinie 2001/20/EG war es, die Probandensicherheit und die Zuverlässigkeit der generierten Daten zu verbessern. Infolge der unterschiedlichen Umsetzungen in den Mitgliedstaaten sind jedoch die Anforderungen an klinische Prüfungen und die Verfahrensabläufe uneinheitlich<sup>5</sup>, die hierfür aufzuwendenden Kosten unverhältnismäßig gestiegen<sup>6</sup>. Das hat wiederum zur Folge, dass IIT massiv rückläufig sind und die Therapieoptimierung in der Onkologie und Hämatologie gefährdet ist.

Vor diesem Hintergrund begrüßt die DGHO es außerordentlich, dass die EU-Kommission den Vorschlag einer Verordnung über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/83/EG unterbreitet hat. Es hat sich seit der Umsetzung der Richtlinie 2001/20/EG gezeigt, dass ein einheitlicher Rechtsrahmen im Bereich der klinischen Prüfung nicht über eine Richtlinie und ihre Umsetzung in den einzelnen Mitgliedstaaten zu bewerkstelligen ist. Der Verordnungsvorschlag wird auch dem Subsidiaritätsprinzip gerecht.

---

<sup>2</sup> Hartmann, „Impact assessment of the European Clinical Trials Directive: a longitudinal, prospective, observational study analyzing patterns and trends in clinical drug trials applications submitted since 2001 to regulatory agencies in six EU countries“, (Trial 2012, 13:53).

<sup>3</sup> Vgl. Stellungnahme der DGHO u. a. vom 12.05.2011 zum Konzeptpapier der EU-Kommission (SANCO/C/8/PB/SF D(2011) 143488): Vor Umsetzung der Richtlinie 2001/20/EG waren 70-80 % der neu diagnostizierten Patienten in eine Therapieoptimierungsstudie oder Qualitätskontrollstudie einbezogen. Stellungnahme einsehbar unter <http://www.dgho.de/informationen/grundlegende-dokumente/gesundheitspolitische-papiere/EU-consultation-120511.pdf>.

<sup>4</sup> Vgl. beiliegende Stellungnahme der DGHO u. a. vom 12.05.2011 zum Konzeptpapier der EU-Kommission (SANCO/C/8/PB/SF D(2011) 143488).

<sup>5</sup> Vgl. Ziff. 23 der Zusammenfassung der Folgenabschätzung (Executive Summary) (SWD(2012) 201 final): „‘Flickwerk’ separater Bewertungsverfahren für klinische Prüfungen...“

<sup>6</sup> Vgl. Ziff. 43 – 53 Impact assessment report on the revision of the ‚Clinical Trials Directive‘ 2001/20/EC“ (SWD(2012) 200 final).

Bezüglich der **Therapieoptimierungsstudien** sehen wir noch Regelungsbedarf. In vielen onkologischen Therapieoptimierungsstudien werden keine für die jeweilige Indikation neuen Wirksubstanzen sondern Behandlungskonzepte einschl. Dosisreduktion oder Kombinationstherapien z. B. mit Strahlentherapie untersucht. Es ist sinnvoll, die Regelungen für die klinische Prüfung von Humanarzneimitteln auch auf diese Therapieoptimierungsstudien anzuwenden.

In weiteren Punkten des Vorschlags sehen wir Präzisierungsbedarf. Darauf soll im Einzelnen eingegangen werden:

## 1. Zu Art. 2 (Definitionen)

- a) Die Aufnahme einer Definition in **Nr. 1** für den Begriff „**klinische Studie**“ in Abgrenzung von dem Begriff „klinische Prüfung“ ist obsolet. Nach allgemeinem Verständnis sind die Begriffe „klinische Studie“ („clinical study“) und „klinische Prüfung“ („clinical trial“) synonym zu verstehen.<sup>7</sup> Die einen international anerkannten Standard beinhaltenden ICH-Leitlinien differenzieren, anders als im 3. Erwägungsgrund behauptet, nicht zwischen der – engeren – klinischen Prüfung und der – weiteren – klinischen Studie.

Überdies erfasst die Verordnung nach Art. 1 Satz 1 ausschließlich „klinische Prüfungen“, so dass auch unter diesem Gesichtspunkt kein Bedarf für die Aufnahme der Begriffsbestimmung „klinische Studie“ besteht.

- b) Das Ziel, den Begriff der **klinischen Prüfung** zu präzisieren (vgl. 3. Erwägungsgrund) wird mit Art. 2 Abs. 2 **Nr. 2** nicht zufriedenstellend erreicht.

Es sollte anknüpfend an Art. 2 lit. a) Richtlinie 2001/20/EG – und nicht an den Begriff der „klinischen Studie“ – die Tatbestandsmerkmale einer klinischen Prüfung wiedergegeben werden und sodann aufgeführt werden, welche weiteren Kriterien (Art. 2 Abs. 2 Nr. 2 lit. a) bis e) des Verordnungsentwurfs) alternative vorliegen müssen, damit eine klinische Prüfung vorliegt.

Art. 2 Abs. 2 Nr. 2 könnte folgendermaßen gefasst werden:

- „2. ‚klinische Prüfung‘ jede am Mensch durchgeführte Untersuchung, um klinische, pharmakologische und/oder sonstige pharmakodynamische Wirkungen von Prüfpräparaten zu erforschen oder nachzuweisen und/oder jede Nebenwirkung von Prüfpräparaten festzustellen und/oder die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel und die Ausscheidung von

---

<sup>7</sup> Vgl. Ziff. 1.12 der ICH-Guideline for Good Clinical Practice E6 (R1), July 2002 (CPMP/ICH/(135/95)).

Prüfpräparaten zu untersuchen, mit dem Ziel, sich von deren Unbedenklichkeit und/oder Wirksamkeit zu überzeugen, die eine der folgenden Bedingungen erfüllt:

- a) die Prüfpräparate sind nicht zugelassen;
  - b) die Prüfpräparate sollen dem Prüfplan der klinischen Prüfung zufolge nicht gemäß der im betroffenen Mitgliedstaat geltenden Zulassung verwendet werden;
  - c) dem Probanden wird vorab eine bestimmte Behandlungsstrategie zugewiesen, die nicht der normalen klinischen Praxis des betroffenen Mitgliedstaats entspricht;
  - d) die Entscheidung, die Prüfpräparate zu verschreiben, wird gleichzeitig mit der Entscheidung getroffen, den Probanden in die klinische Studie aufzunehmen;
  - e) der Proband wird diagnostischen oder Überwachungsverfahren unterzogen, die über die normale klinische Praxis hinausgehen.“
- c) Es wird außerordentlich begrüßt, dass zukünftig für minimalinterventionelle klinische Prüfungen ein modifizierter regulatorischer Rahmen gelten wird. Im Hinblick auf die Definition der „**minimalinterventionellen klinischen Prüfung**“ in Art. 2 Abs. 2 **Nr. 3** bleibt jedoch unklar, wann ein „geringfügiges zusätzliches Risiko“ bzw. „eine geringfügige zusätzliche Belastung“ vorliegt. Dies sollte unmittelbar in der Verordnung klargestellt werden, anderenfalls damit zu rechnen ist, dass verschiedene berichterstattende Mitgliedstaaten hierzu unterschiedliche Auffassungen entwickeln.
- Außerdem muss im Auge behalten werden, dass in Deutschland auch mit bekannten Verfahren bearbeitete Stammzellzubereitungen aus peripherem Blut oder aus Knochenmark als Arzneimittel betrachtet werden, wohingegen sie im europäischen Recht als von der Richtlinie 2004/23/EG erfasste Gewebe betrachtet werden. Es handelt sich bei diesen Zubereitungen nicht um Arzneimittel i. S. d. Art 2 Abs. 1 i. V. m. Art. 1 Nr. 2 Richtlinie 2001/83/EG und damit auch nicht um (zugelassene) Prüfpräparate. Es ist daher auf nationaler Ebene sicherzustellen, dass dann, wenn die klinische Prüfung der Untersuchung von solchen Stammzellzubereitungen dient, als „minimalinterventionelle klinische Prüfung“ durchgeführt werden kann.
- d) Es ist klarzustellen, dass der in der Therapie einer hämatologischen oder onkologischen Erkrankung in der therapeutischen Praxis vorgenommene „off-label use“ zur „**normalen klinischen Praxis**“ i. S. d. Art. 2 Abs. 2 **Nr. 6** gezählt wird.
  - e) Anstelle des Begriffs „nichtinterventionelle Studie“ sollte der Begriff „**nichtinterventionelle Prüfung**“ verwendet und in Art. 2 Abs. 2 **Nr. 4** wie folgt definiert werden:

„4. ‚nichtinterventionelle Prüfung‘ eine Untersuchung, die keine klinische Prüfung ist.“

Die bisher in Art. 2 lit. c) Richtlinie 2001/20/EG enthaltenen Tatbestandsmerkmale müssen nicht aufgeführt werden, da die Definition der klinischen Prüfung entsprechend ergänzt worden ist.

- f) Die Definition „**Hilfspräparat**“ in Art. 2 Abs. 2 **Nr. 8** ist zu weitreichend. Es ist klarzustellen, dass es sich um ein Arzneimittel handelt, dessen Einsatz durch den Prüfplan vorgesehen ist, das aber nicht Gegenstand der klinischen Prüfung ist. Im Übrigen kann unter einem Hilfspräparat nur ein Arzneimittel gemäß Art. 2 Abs. 1 i. V. m. Art. 1 Nr. 2 Richtlinie 2001/83/EG verstanden werden. Zubereitungen, die zwar nach deutschem Recht, nicht aber nach der Richtlinie 2001/83/EG Arzneimittel sind, sind keine Hilfspräparate.
- g) In der Definition „**wesentliche Änderung**“ in Art. 2 Abs. 2 **Nr. 12** sollte ein Katalog von Beispielfällen aufgeführt werden, in denen keine wesentliche Änderung vorliegt.
- h) Die „**Prüfer**“-Definition in Art. 2 Abs. 2 **Nr. 14** ist hinreichend, da aus Art. 46 ersichtlich ist, welche beruflichen Anforderungen an den Prüfer gestellt werden. Zu dem in Klammern gesetzten Begriff „Hauptprüfer“ in Anhang I Ziff. 56 ist anzumerken, dass dort der Singular verwendet werden muss und der Begriff „Prüferteam“ durch „Team“ zu ersetzen ist (nur der Leiter des Teams ist Prüfer, der optional als Hauptprüfer bezeichnet werden kann). Anhang I Ziff. 56 daher sollte wie folgt gefasst werden:
- „Vorzulegen sind: eine Liste der vorgesehenen klinischen Prüfstellen, Name und Funktion des für ein Team, das eine klinische Prüfung an einer klinischen Prüfstelle durchführt, zuständigen Prüfers („Hauptprüfer“) und Anzahl der Probanden in den Prüfstellen.“
- i) Für die Definition „**Beginn der klinischen Prüfung**“ in Art. 2 Abs. 2 Nr. 22 muss eine dokumentierte Handlung der klinischen Prüfung herangezogen werden, was bei dem Einsetzen der Probandenrekrutierung, die zudem mitunter zunächst auch ohne Bezugnahme auf eine konkrete Prüfung erfolgt, nicht der Fall ist. Es sollte auf das Screening des ersten Patienten abgestellt werden.

## 2. Zu Kap. II („Verfahren zur Genehmigung einer klinischen Prüfung“)

Die DGHO begrüßt es, dass zukünftig bei zentraler Einreichung eines Antrags über ein EU-Portal eine gemeinsame Bewertung durch die beteiligten Mitgliedstaaten unter leitender Rolle des berichterstattenden Mitgliedstaates erfolgen soll. Für ein zügiges Verfahren ist insbesondere die fiktive Genehmigung bei Untätigkeit der Behörde innerhalb der Verfahrensfristen hilfreich.

Es soll auf die folgenden Punkte betreffend das Genehmigungsverfahren eingegangen werden:

- a) In Art. 5 Abs. 4, 1. Unterabs. muss klargestellt werden, dass dem Antragsteller zur Stellungnahme auf die im Validierungsverfahren geäußerten Bedenken des berichterstattenden Mitgliedstaates stets eine Frist von sechs Tagen zusteht. Eine Mängelbeseitigungsfrist unter sechs Tagen im Validierungsverfahren wäre unangemessen. Das Wort „höchstens“ ist dort zu streichen. Außerdem ist auch die Sechstagesfrist je nach gerügtem Mangel zu kurz bemessen. Anstelle dieser Frist sollte eine „clock-off period“ eingefügt und das Verfahren bis zur Nachlieferung ruhend gestellt werden. Der Antrag sollte erst dann als zurückgenommen gelten, wenn der Antragsteller seine Stellungnahme bzw. Antragsergänzung nicht binnen einem Monats über das EU-Portal einreicht.

Selbiges gilt für Art. 17 Abs. 4, 1. Unterabs. und Art. 20 Abs. 3, 1. Unterabs. des Verordnungsvorschlags.

- b) In Art. 6 Abs. 4 lit. a) bis c) ist durchgängig an die Validierung und nicht – wie abweichend von der englischen Sprachfassung des Verordnungsvorschlags geschehen – teils an den Eingang des Antrags anzuknüpfen.
- c) Die Bezugnahme auf den „Sicherheitsplan“ in Art. 6 Abs. 1 lit. a) ii), 3. Spiegelstrich ist unverständlich, da der Sicherheitsplan nicht in Anhang I zu den mit dem Antrag einzureichenden Unterlagen gezählt wird und zudem in dem gesamten Verordnungsentwurf nicht weiter erwähnt wird.
- d) In Art. 6 Abs. 7 muss dringend beispielhaft präzisiert werden, wann ein „hinreichend begründeter Fall“ für eine Änderung des Antrags zwischen Validierung und Bewertung vorliegt.

Selbiges gilt für Art. 18 Abs. 6.

- e) Es ist förderlich, dass zukünftig aus jedem Mitgliedstaat nur noch eine einzige Genehmigungsentscheidung gegenüber dem Antragsteller erfolgt (vgl. Art. 8 Abs.1, 2. Unterabs.) und die bisherige Aufspaltung in eine behördliche Genehmigung und ein zustimmendes Votum der Ethik-Kommission entfallen wird.<sup>8</sup> Hierdurch entfällt für den Antragsteller die Notwendigkeit, sich auf lokaler Ebene mit den voneinander oft abweichenden Vorstellungen der jeweiligen Ethik-Kommissionen befassen zu müssen. Es ist nachvollziehbar, dass die EU-Kommission in Anbetracht der sich aus dem Vertrag ergebenden Grenzen die ethischen Aspekte der Genehmigung einer klinischen Prüfung nicht regeln möchte.<sup>9</sup> Festzuhalten ist jedoch, dass bei einer multizentrischen klinischen Prüfung unterschiedliche Anforderungen lokaler Ethik-Kommissionen im Rahmen der „integrierten Genehmigungsentscheidung“ nicht mehr darstellbar sind. Vor diesem Hintergrund wird die Bundesrepublik in multizentrischen klinischen Prüfungen im Rahmen der Antragsbewertung im behördeninternen Verfahrensablauf nur noch auf das Votum einer Ethik-Kommission zurückzugreifen haben. Zur Planung internationaler, multizentrischer Studien ist eine Frist für die Verabschiedung nationaler Regularien auf der Basis dieser EU-Verordnung sinnvoll.
- f) In Art. 7 Abs. 3, 1. Unterabs. muss das Wort „höchstens“ gestrichen werden. Es wird insofern auf die vorstehenden Ausführungen unter Ziff. 2. a) verwiesen. Eine Mängelbeseitigungsfrist unter zehn Tagen im Bewertungsverfahren wäre unangemessen. Überdies ist auch die Zehntagesfrist bei multizentrischen klinischen Prüfungen zu kurz bemessen. Außerdem ist auch die Zehntagesfrist je nach gerügtem Mangel zu kurz bemessen. Anstelle dieser Frist sollte eine „clock-off period“ eingefügt und das Verfahren bis zur Nachlieferung ruhend gestellt werden. Der Antrag sollte erst dann als zurückgenommen gelten, wenn der Antragsteller seine Stellungnahme bzw. Antragsergänzung nicht binnen einem Monats über das EU-Portal einreicht.

---

8 Vgl. Ziff. 111 des Impact assessment report on the revision of the „Clinical Trials Directive“ 2001/20/EC (SWD(2012) 200 final): “At the end of the assessment phase, each Member State would issue a single authorisation decision covering both non-ethical and ethical aspects. Thus this policy option would consist of one ‘integrated decision’ of both, non-ethical and ethical aspects.” Siehe auch die Erläuterungen auf S. 5 des Verordnungsvorschlags: „Somit wird in der vorgeschlagenen Verordnung im Gegensatz zur Richtlinie 2001/20/EG nicht vorgeschrieben, welche Stelle innerhalb des Mitgliedstaats klinische Prüfungen genehmigt (oder ablehnt). Mit der vorgeschlagenen Verordnung wird daher weder die genaue Arbeitsweise der Ethik-Kommissionen geregelt, noch eine systematische Zusammenarbeit zwischen Ethik-Kommissionen auf operationeller Ebene vorgeschrieben, noch der Bewertungsspielraum der Ethik-Kommissionen auf tatsächlich ethische Frage beschränkt (Wissenschaft und Ethik sind untrennbar).“

9 Vgl. S. 14 f. des Verordnungsvorschlags.

Selbiges gilt für Art. 14 Abs. 8, Art. 18 Abs. 5 und Art. 22 Abs. 3.

- g) In Art. 8 fehlt eine Regelung zum Verfahrenfortgang für den Fall, dass der berichterstattende Mitgliedstaat ausweislich seines Bewertungsberichts die Durchführung der klinischen Prüfung lediglich unter Auflagen für vertretbar hält oder für unvertretbar hält (Art. 6 Abs. 3 lit. b) und c). Es ist unklar, ob die Auflagen nur durch den berichterstattenden Mitgliedstaat oder durch alle betroffenen Mitgliedstaaten angeordnet werden sollen. Ebenso ist unklar, ob die betroffenen Mitgliedsstaaten an eine negative Bewertung der klinischen Prüfung in Teil I des Bewertungsberichts gebunden sind.
- h) Es ist nicht nachvollziehbar, weshalb gemäß Art. 12 die Rücknahme des Antrags bis zum Bewertungsdatum (definiert in Art. 6 Abs. 4, 2. Unterabs.) sämtliche betroffenen Mitgliedstaaten erfassen muss.

### 3. **Zu Kap. III („Verfahren zur Genehmigung einer wesentlichen Änderung einer klinischen Prüfung“)**

Abgesehen von den bereits im Rahmen der vorstehenden Angaben gegebenen Hinweisen zu Vorschriften des Kap. III (vgl. Ziff. 2. a), d) und f) ist zu diesem Kapitel lediglich anzumerken, dass es unverständlich ist, wie evaluiert wird, ob eine wesentliche Änderung Teil I, Teil II oder beide Teile des Bewertungsberichts betrifft; dies wäre in Art. 21 zu regeln. Es ist auch unklar, weshalb bei Änderungen, die beide Teile des Bewertungsberichts betreffen, bezüglich der Validierung in Art. 21 Abs. 1 ausschließlich auf Art. 17 verwiesen wird.

### 4. **Zu Kap. IV („Antragsdossier“)**

- a) Es ist versäumt worden, in Art. 25 Abs. 4 eine Regelung aufzunehmen, wonach im Antragsdossier auch auf Daten aus klinischen Prüfungen verwiesen werden kann, die in Übereinstimmung mit den Vorgaben der Richtlinie 2001/20/EG durchgeführt wurden.
- b) Die Regelung in Art. 26 Absatz 2 ist unzureichend; es muss sichergestellt sein, dass die Mitgliedstaaten – abgesehen von den für den Probanden bestimmten Angaben – sämtliche Antragsunterlagen auch in englischer Sprache akzeptieren.



## 5. Zu Kap. VII („Sicherheitsberichterstattung im Rahmen einer klinischen Prüfung“)

- a) In Art. 38 Abs. 1 sollte die Textpassage „oder in einer klinischen Prüfung, mit der der Sponsor in Verbindung steht“ gestrichen werden. Es ist unklar, wann eine solche Verbindung eines Sponsors zu einer klinischen Prüfung – deren Sponsor er jedoch nicht ist – besteht.

Aus einem Vergleich des Art. 38 Abs. 3 mit der englischen Sprachfassung des Vorschlags ist ersichtlich, dass es dem Sponsor dann „materiell unmöglich“ ist, die Meldung in die Datenbank gemäß Art. 36 zu machen, wenn er nicht über die hierzu erforderlichen Ressourcen verfügt („lack of resources“). Das sollte im deutschen Text der Vorschrift besser verdeutlicht werden.

Es fehlt im Übrigen eine Regelung für den Fall, dass die in Art. 36 genannte Datenbank nicht oder nicht hinreichend funktionsfähig sein sollte.

- b) In Art. 39 Abs. 1 sollte klargestellt werden, dass die jährliche Berichterstattung nicht für minimalinterventionelle klinische Prüfungen gilt. Dies könnte durch folgenden Halbsatz im Anschluss an den bisherigen Text des Art. 39 Abs. 1 geschehen:

„; dies gilt nicht für minimalinterventionelle klinische Prüfungen.“

- c) Indessen sollte in Art. 41 geregelt werden, dass der Sponsor den Zulassungsinhaber alljährlich auch über alle mutmaßlichen unerwarteten Nebenwirkungen informiert, die im off-label use auftreten, da auch dieser zu dem bestimmungsgemäßen Gebrauch zählt.<sup>10</sup>
- d) In Art. 43 sollte auf „Titel IX, Kapitel 3“ verwiesen werden. Durch den Verweis ist deutlich, dass die Sicherheitsberichterstattung für Hilfspräparate durch den Zulassungsinhaber erfolgt (vgl. Art. 107 Richtlinie 2001/83/EG).

## 6. Zu Kap. IX („Herstellung und Einfuhr von Prüfpräparaten und Hilfspräparaten“)

Für multizentrische minimalinterventionelle klinische Prüfungen ist in Art. 58 Abs. 5 lit. a) eine Regelung aufzunehmen, dass die Umetikettierung Umpackung, Zubereitung vor der Verabreichung (Rekonstitution) auch zentral in einer an der klinischen Prüfung teilnehmenden Einrichtung, die über eine Apotheke verfügt, erfolgen kann.

---

<sup>10</sup> Vgl. oben Fn. 1.

**7. Zu Kap. X („Etikettierung“)**

Die DGHO begrüßt es, dass es nach Art. 64 Abs. 1 lit. b) möglich ist, zugelassene Prüf- und Hilfspräparate mit der Etikettierung gemäß der Richtlinie 2001/83/EG zu verwenden und dass es gemäß Art. 64 Abs. 2 nur dann erforderlich ist, die dort wiedergegebenen Angaben in Bezug auf die klinische Prüfung zu machen, wenn dies wegen der besonderen Umstände der klinischen Prüfung aus Gründen der Probandensicherheit oder wegen der Zuverlässigkeit und Solidität der zu generierenden Daten nötig ist.

**8. Zu Kap. XI („Sponsor und Prüfer“)**

Die DGHO begrüßt es außerdem sehr, dass die EU-Kommission in Art. 69 das Prinzip des Kosponsorings anerkannt hat.

**9. Zu Kap. XII („Schadenersatz, Versicherung und nationaler Entschädigungsmechanismus“)**

Des weiteren begrüßt die DGHO es, dass bei minimalinterventionellen klinischen Prüfungen gemäß Art. 72 keine Probandenversicherung mehr erforderlich sein wird, sondern ein Schutz des Probanden über einen nationalen Entschädigungsmechanismus bewirkt wird, der für IIT gemäß Art. 73 Abs. 3. 1. Unterabs. kostenfrei genutzt werden kann.

**10. Zu Kap. XVI („Gebühren“)**

Durch Art. 83 wird erfreulicherweise verhindert, dass Antragsteller Gebühren an mehrere Behörden oder Ethik-Kommissionen in einem Mitgliedstaat zu zahlen haben. Die Gebühren der Mitgliedstaaten müssen gemäß Art. 82 transparent und nach dem Grundsatz der Kostendeckung festgelegt sein. Es sollte in Art. 76 Abs. 1 eine Regelung aufgenommen werden, dass die EU-Kommission die Gebühren der Mitgliedstaaten in regelmäßigen Abständen darauf überprüft, ob diese dem Grundsatz der Kostendeckung entsprechen.

Mit freundlichen Grüßen



Prof Dr. med. Gerhard Ehninger  
Geschäftsführender  
Vorsitzender



Dr. med. Friedrich Overkamp  
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Mathias Freund  
Sekretär und Schatzmeister