



KoLi

Dr. med. C. Kori-Lindner
medizinisch wissenschaftlicher Service

Vertragsrecht und externe Dienstleister

51. DGPharMed-Arbeitskreissitzung in Bayern 2009 und
69. DGPharMed-Arbeitskreissitzung Arbeitskreis Süd-West 2009

Bericht von Dr. med. Claus Kori-Lindner, München und Christian Hinze, Kehl

Die Zusammenarbeit mit externen Dienstleistern wie u.a. Contract Research Organization (CRO), Prüfer und Labor ist gängige Praxis, muss aber wohl überlegt, gut geplant und vertraglich abgesichert sein. Fallstricke in dieser Zusammenarbeit finden sich überall.

CRO-Vertrag – aus Sicht des Juristen

Die Juristin **Dr. Heike Wachenhausen aus der Kanzlei Sträter, Bonn**, stellte die juristischen Aspekte eines CRO-Vertrags und das Thema „Legal Representative“ praxisnah und auch für Nichtjuristen verständlich dar.

Übertragung von Aufgaben und Verantwortung

Bei der Aufgabenverteilung zwischen CRO und Sponsor steht die Übertragbarkeit der Verantwortlichkeiten ganz oben an: “The Sponsor may delegate any or all of his trial-related tasks/duties and functions to an individual, company, institution or organisation” (Notice to Applicants, Clinical trial documents, Questions and answers, January 2005).

Die Übertragung von Sponsorverantwortlichkeiten kann unter Umständen sehr weit gehen und hängt von der konkreten klinischen Prüfung ab (z.B. Prüfung eines zugelassenen oder nicht zugelassenen Arzneimittels). Die Notwendigkeit der Weitergabe von Knowhow begrenzt die Abgabe von Verantwortlichkeiten des Sponsors und es ist zu prüfen, ob ein Outsourcing einzelner Aufgaben oder eine komplette Übertragung sinnvoll ist.

Übertragbare Aufgaben können einzelne Aufgabenteile im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung sein oder die komplette Planung und Durchführung der Prüfung. Der Vertrag muss alle Eventualitäten klären und insbesondere Verantwortlichkeiten und Pflichten exakt definieren.

Im Vertrag sind vorab zu klären: Wer ist Sponsor? Wer holt die Genehmigung der Bundesoberbehörde (BOB) und Votum der zuständigen Ethik-Kommission (EK) ein? Wer schließt die Prüfarztverträge ab? Wer wählt die Prüfzentren aus? Wer ist für die Meldung von unerwünschten Ereignissen (UEs) und unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) zuständig? Diese Verantwortungsabgrenzungen sind für die Haftung bedeutsam. Daher soll es auch nur einen Sponsor für eine klinische Prüfung geben.

Weitere Gesichtspunkte sind die Entwicklung und Abstimmung eines verbindlichen Zeitplans, Einbeziehung der Mitarbeiter in die Verpflichtungen des Vertrages, Be-

nennung von verantwortlichen Personen bzw. Ansprechpartnern, Verfahren bei nachträglichen Änderungen z.B. wegen zusätzlicher Leistungen.

Hinsichtlich der Rolle von Subunternehmen besteht die Möglichkeit eines ausdrücklichen Ausschlusses oder deren Einbindung in den Vertrag, die jedoch nur mit Zustimmung des Auftraggebers erfolgen kann. Festzuhalten ist, inwieweit das Subunternehmen selbst Vertragspartner sein kann (z.B. Vertragspartner CRO und Prüfer).

Melde- und Anzeigenpflichten

Notwendig sind klare Definitionen der Melde- und Anzeigepflichten von Prüfer und Sponsor und eine Koordination. Dazu und zu den Meldefristen müssen konkrete Regelungen im Prüfplan stehen, denn dann kann im Vertrag darauf verwiesen werden – aber Vorsicht, mahnte Wachenhausen: „Es darf keine Widersprüche zwischen Prüfplan und vertraglichen Regelungen geben.“

Melde- und Anzeigenpflichten sind als gesonderte Bestimmung in den Vertrag aufzunehmen. Hierzu gehört die Festlegung der Verantwortlichkeit für die Einhaltung der Meldeverpflichtungen und bei Meldepflichten des Sponsors ggf. eine Übertragung dieser Pflichten auf die CRO. Kritisch ist der Umgang mit den Meldepflichten eines Zulassungsinhabers aus § 63b AMG bei zugelassenem Arzneimittel; eine vollständige Pflichtübertragung erscheint aus juristischer Sicht riskant.

Leistungsbeschreibung und Vergütung

Abzuklären sind immer: Vergütungen (Bezahlung der Dienstleistungen der CRO), Ausgleichsansprüche oder Schadensersatz bei Nichterfüllung des Vertrages oder Nichterreichen des Vertragszwecks und ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung. Als Modalitäten für die Vergütung können vereinbart werden: Pauschalhonorar, Vergütung pro Leistung gemäß Leistungsbeschreibung, Abgeltung der Kosten (Fahrtkosten, Materialkosten, etc.) oder ein konkreter Zahlungsplan (als Anlage zum Vertrag). Es gibt zahlreiche geeignete Vergütungsmöglichkeiten: Zahlungsbedingungen nach Milestones, Anschubfinanzierung bei Vertragsabschluss, kalenderliche Festlegung der Zahlungstermine oder nach First Patient In bzw. Last Patient Out, nach Genehmigung durch BOB bzw. EK Votum, Zwischen- und Abschlussbericht, Schließung der Datenbank und darüber hinaus Bonus/Malus-Regelungen.

Weitere Vertragspunkte können bzw. müssen nach Bedarf gesondert vereinbart werden wie z.B.: Inspektionen, Dokumentation und Aufbewahrung, Geheimhaltung, Bereitstellung der Prüfpräparate, Laufzeit und Kündigung des Vertrags sowie anwendbares Recht und Gerichtsstand.

Der CRO-Vertrag – aus Sicht der Pharmazeutischen Industrie

Dr. Udo Breyer, European CRO Manager, Boehringer Ingelheim Pharma, stellte in seinem Vortrag eingangs die Interessenlage aus Sicht der pharmazeutischen Industrie dar, wie er sie bereits bei der 47. Sitzung des DGPharMed-Arbeitskreises Bayern beschrieben hatte (siehe ‚DGPharMed News‘ Ausgabe 2/2008 Seite 31 ff).

Breyer stelle die häufigsten Schwierigkeiten in der Zusammenarbeit zwischen Sponsor und CRO heraus und zeigte detailliert die möglichen Schwach- und Bruchstellen auf. Die von ihm vorgeschlagenen Problemlösungen vor Vertragsabschluss und während der Prüfung fanden besonderes Interesse.

Kernpunkte der Interessen eines Sponsors an einer Zusammenarbeit mit einer CRO sind: geringer interner Aufwand, günstiger Preis, Einhaltung der Vorgaben (Kosten, Termine, Qualität) und erst dann Zahlung bei Ablieferung.

Kernpunkte der CRO sind: Wachstum oder Auslastung, Wiederholungsgeschäft, keine Vorfinanzierung, gute Planbarkeit, Einbau von Sicherheitsreserven und Risikovermeidung.

Der Prüfer-Vertrag

Wachenhausen stellte eine realistische Struktur für den Prüfer-Vertrag dar, nannte dessen wesentliche Bestandteile und brachte nützliche Formulierungsbeispiele.

Struktur

Der Vertrag beginnt mit der genauen Bezeichnung der Vertragsparteien und der Vertretungsverhältnisse. Nach der Beschreibung von Ziel, Zweck und Vertragsgegenstand folgen die Pflichten der Vertragsparteien und der Prüfstelle, des Prüfarztes und des Sponsors. Die Punkte Meldepflichten, Vergütung und Kosten, Ergebnisse und Erfindungen, Geheimhaltung, Publikationen, Sorgfaltspflichten und Haftung sowie Monitoring und Audits müssen ausgearbeitet sein. Wachenhausen stellte eine realistische Struktur für den Prüfer-Vertrag dar, nannte dessen wesentliche Bestandteile und brachte nützliche Formulierungsbeispiele.

Wesentliche Bestandteile

Zu den wesentlichen Bestandteilen des Vertrags gehören: Aufbewahrungspflichten,

Auswahl des Vertragspartners

Ist der Prüfer ein niedergelassener Arzt, so wird der Vertrag unmittelbar zwischen Sponsor und Prüfarzt geschlossen. Ist der Prüfer ein angestellter Arzt, wird ein Vertrag zwischen Sponsor und medizinischer Einrichtung mit Einbeziehung des Prüfarztes geschlossen, weil Personal und Sachmittel der medizinischen Einrichtung genutzt werden. Zu prüfen ist stets, ob die Tätigkeit des angestellten Prüfarztes vom Dienstherrn bzw. Arbeitgeber als Nebentätigkeit oder als Dienstaufgabe eingestuft wird; ggf. ist eine Genehmigung des Dienstherrn bzw. Arbeitgebers erforderlich.

Das Arbeitnehmererfindungsgesetz (ArbnErfG) lässt die Einbeziehung des Prüfarztes in den Vertrag, am besten als Vertragspartner, ratsam erscheinen. Diesbezügliche Absprachen mit dem Prüfarzt können nur durch dessen Einbeziehung in den Vertrag gesichert werden.

Spezielle Strukturen an den Universitätskliniken erfordern in der Praxis entsprechende Ausweitungen der Vertragspartner; das betrifft z.B. ein Koordinierungszentrum Klinische Studien (KKS) als Teil der Universität oder selbständige Tochtergesellschaft. Wichtig ist demnach eine genaue Prüfung, welche Vertragspartner erforderlich sind.

Nur ausnahmsweise sollte der Vertrag unmittelbar mit dem angestellten Arzt geschlossen werden. Hierzu ist die Genehmigung des Dienstherrn bzw. Arbeitgebers notwendig. Der Transparenzgrundsatz muss in jedem Fall eingehalten sein.

Umsetzung der regulatorischen Anforderungen

Regulatorische Anforderungen werden in den Vertrag aufgenommen durch Verweis auf die einschlägigen Normen, z.B.: §§ 40 ff AMG, Richtlinie und Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis (GCP), Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV – früher Pharmabetriebsverordnung), 3. Bekanntmachung zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln am Menschen, Deklaration von Helsinki, etc.

Dazu gab Wachenhausen folgende Formulierungsbeispiele: „Die medizinische Einrichtung wird diese klinische Prüfung nach Maßgabe dieses Vertrages, des Prüfprotokolls sowie sämtlicher einschlägiger Rechts- und sonstiger anwendbarer Vorschriften [insbesondere ...] durch den Prüfarzt sowie weitere geeignete und qualifizierte Mitarbeiter (...) durchführen.“

Oder: „Der Vertragspartner hat bei der Durchführung der klinischen Prüfung alle anwendbaren rechtlichen Vorschriften und Richtlinien zu beachten [insbesondere ...] sowie das Studienprotokoll einschließlich anwendbarer Standard Operating Procedures (SOPs) des Sponsors in der jeweils geltenden Fassung. Die im Studienprotokoll getroffenen Festlegungen sind für die Parteien verbindlich und wesentlicher Vertragsbestandteil. Das gilt auch für Amendments zum Studienprotokoll und ggf. neue Protokollversionen.“

Pflichten des Prüfarztes

Zu den Pflichten des Prüfarztes gehören insbesondere folgende:

Befolgung der gesetzlichen Vorschriften und Vorgaben des Prüfprotokolls, verantwortliche Durchführung der klinischen Prüfung,

Mitwirkung bei Zulassungsverfahren (z.B. Abgabe von Erklärungen),

Beginn der klinischen Prüfung erst nach zustimmender Bewertung durch die zuständige EK und nach Genehmigung durch die BOB (§ 42 Abs. 1 und Abs. 2 AMG in Verbindung mit GCP-V),

Mitwirkung bei der Zusammenstellung von Unterlagen, ordnungsgemäße Aufklärung und Einwilligung der Studienteilnehmer einschließlich datenschutzrechtlicher Einwilligung,

Meldung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (unverzüglich) und Bericht, ebenso von unerwünschten Ereignissen und unerwarteten klinisch-diagnostischen Befunden entsprechend Prüfprotokoll, Verfahren zur Meldung eines Todesfalles.

Meldepflichten sind in der Regel nicht detailliert im Prüfarztvertrag aufgeführt, sondern im Prüfprotokoll oder einer SOP. Daher ist eine ausdrückliche Bezugnahme auf die Meldepflichten sowie die Beifügung der entsprechenden Dokumente als Anlage notwendig. In diesem Zusammenhang erinnerte Wachenhausen daran, dass Vertrag und Anlagen immer auf eventuell bestehende Widersprüchlichkeiten überprüft werden müssen, die es auszuräumen gilt.

Als Pflichten sind ferner in den Vertrag aufzunehmen: Die Prüfbögen (CRFs) sind ordnungsgemäß auszufüllen und an den Sponsor zu übermitteln, die Patientenakten sind mit studienbezogenen Daten zu führen, zu den Dokumenten ist jederzeit Zugang zu gewährleisten, mit der Studienmedikation ist vorschriftsmäßig umzugehen. Dazu bot Wachenhausen ein weiteres Formulierungsbeispiel: „Der Prüfarzt verpflichtet sich, die Studienmedikation ausschließlich für den vorgesehenen Zweck zu verwenden, eine entsprechende Dokumentation zu führen und an einem geeigneten,

sicheren Ort aufzubewahren und nach Beendigung der Studie die nicht verbrauchte Studienmedikation an den Sponsor zurückzugeben.”

Weitere Vertrags-Bestandteile bzw. Anlagen betreffen: Nachweis der Qualifikation nach § 40 Abs. 1 Nr. 5 AMG, Angaben zu wirtschaftlichen und anderen Interessen im Zusammenhang mit den Prüfpräparaten, Offenlegung der finanziellen Verflechtungen.

Pflichten des Sponsors

Zu den Pflichten des Sponsors gehören insbesondere die Einhaltung der gesetzlichen Anzeige- und Meldepflichten (insbesondere § 13 GCP-V), der Abschluss einer Probandenversicherung, die Zurverfügungstellung der Studienmedikation und der Investigator's Brochure. Die nach § 12 Abs. 3 GCP-V mögliche bzw. tatsächliche Übernahme von Anzeigepflichten des Prüfarztes durch Sponsor ist vertraglich zu vereinbaren.

Monitoring und Audits

Als Formulierungsbeispiel zum Vertragspunkt ‚Monitoring und Audits‘ nannte Wachenhausen: „Die medizinische Einrichtung und der Prüfarzt stellen sicher, dass vom Sponsor beauftragte Personen (Monitore) und Mitarbeiter der Überwachungsbehörden nach vorheriger Ankündigung Einsicht in die Patientendaten nehmen können.“ Oder: „Die medizinische Einrichtung und der Prüfarzt gewähren den Mitarbeitern von Überwachungsbehörden [FDA ...] Zugang zu den Räumlichkeiten während der üblichen Geschäftszeiten.“

Eigentum an Ergebnissen und Erfindungen

Hierzu sind im Vertrag folgende Punkte zu beachten: die Regelung der Übertragung gewerblicher Schutzrechte, die Inanspruchnahme von Erfindungen der Prüfarzte und sonstigen Mitarbeitern sowie die besonderen Bestimmungen für Erfindungen an Hochschulen. Es gibt im juristischen Sinne kein Hochschullehrerprivileg und die Hochschullehrer werden wie andere Arbeitnehmer behandelt; allerdings sind die Verwertungsstellen an Universitäten bei der Vertragsgestaltung einzubeziehen.

Im § 42 ArbNErfG sind besondere Bestimmungen für Erfindungen an Hochschulen genannt. Dort heißt es: „Für Erfindungen der an einer Hochschule Beschäftigten gelten folgende besonderen Bestimmungen:

1. Lehnt ein Erfinder aufgrund seiner Lehr- und Forschungsfreiheit die Offenbarung seiner Diensterfindung ab, so ist er nicht verpflichtet, die Erfindung dem Dienstherrn zu melden. Will der Erfinder seine Erfindung zu einem späteren Zeitpunkt offenbaren, so hat er dem Dienstherrn die Erfindung unverzüglich zu melden.
2. Dem Erfinder bleibt im Fall der Inanspruchnahme der Diensterfindung ein nicht-ausschließliches Recht zur Benutzung der Diensterfindung im Rahmen seiner Lehr- und Forschungstätigkeit.
3. Verwertet der Dienstherr die Erfindung, beträgt die Höhe der Vergütung 30 vom Hundert der durch die Verwertung erzielten Einnahmen.“

Als Formulierungsbeispiel nannte Wachenhausen: „Der Prüfarzt ist verpflichtet, sowohl den Sponsor als auch die medizinische Einrichtung unverzüglich schriftlich und vertraulich über alle Erfindungen, Entdeckungen und Verbesserungen, die entwickelt

werden und im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung des Arzneimittels stehen, zu unterrichten.“

Oder: „Der Prüfarzt wird den Sponsor und die medizinische Einrichtung innerhalb von 30 (dreißig) Tagen über jede gemachte Erfindung schriftlich informieren, die im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung des Arzneimittels steht. Der Sponsor wird die medizinische Einrichtung innerhalb von 60 (sechzig) Tagen schriftlich über seine Absicht, seine Rechte auf die Erfindung wahrzunehmen, unterrichten. Wenn der Sponsor die medizinische Einrichtung hierüber unterrichtet hat, ist die medizinische Einrichtung verpflichtet, die Erfindung unverzüglich und unbeschränkt in Anspruch zu nehmen und die durch die Inanspruchnahme entstehenden Rechte auf den Sponsor zu übertragen.“ Dann ist eine Regelung zur Zahlung der Arbeitnehmererfindervergütung im Vertrag erforderlich. Im Sinne einer Freistellungserklärung durch den Sponsor kann man formulieren: „Der Sponsor wird die medizinische Einrichtung von der Zahlung einer Arbeitnehmererfindervergütung an den Prüfarzt oder andere Beschäftigte für die Inanspruchnahme von Erfindungen, die an den Sponsor weiter übertragen worden sind, in Höhe der gesetzlichen Mindestvergütung freistellen.“

Der so genannte Berliner-Vertrag dient als Orientierungshilfe unter Berücksichtigung der Interessenlage. Die Textbausteine sind im Internat unter www.ipal.de/de/aktuelles/news/details/artikel/berliner_vertrag abrufbar. Die Regelungen zielen darauf ab, dass keine ungeprüfte Verwendung der Erfindungen erfolgt, wobei das Hochschulinteresse im Vordergrund steht.

Vergütungen

Weitere Vertragsbestandteile sind die Vergütung, wobei das Prinzip der Angemessenheit auch hier zu beachten ist. Möglich sind: Pauschalbetrag bzw. Milestones, Anschubfinanzierung, Vergütung pro CRF unter Einbeziehung weiterer Kosten (z.B. Reisekosten für Prüfertreffen), Rechnungslegung und Fälligkeitsregelung.

Weitere Vertragsbestandteile Zu den weiteren Bestandteilen eines Vertrags gehören: Geheimhaltung, Publikation, Laufzeit des Vertrages, Studiendauer, Kopplung mit Rückgabe der Unterlagen, Rückzahlungsansprüche bei Abbruch, Kündigung, Form und Schlussbestimmungen. Als weitere Punkte, die vertraglich fixiert sein sollen, nannte Wachenhausen: praktische Auswirkungen, Übertragung von Aufgaben auf Dritte, Sorgfaltspflichten und Haftung, Haftungsbegrenzung und Freistellungen.