

Rechtliche Aspekte beim Outsourcing von klinischen Prüfungen

RAin Dr. Isabelle Bérézowsky und RAin Dr. Heike Wachenhausen

Anwaltskanzlei Sträter, Bonn

I. Einleitung

Für Sponsoren stellt sich die Frage des Outsourcing von klinischen Prüfungen bzw. von Teilbereichen klinischer Prüfungen immer häufiger und unabhängig davon, ob es sich um ein Start-up-Unternehmen oder einen großen Pharmakonzern handelt. Der Umfang der übertragbaren Tätigkeiten geht inzwischen weit über das klassische Monitoring hinaus. Zudem hat sich das Dienstleistungsspektrum der Auftragsforschungsunternehmen (CROs) in den letzten Jahren ebenfalls stark verändert. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass sich gerade in Deutschland die medizinischen Einrichtungen auf diesem Gebiet sehr professionalisieren, indem Dienstleistungen z. B. von eigens gegründeten „Koordinierungszentren Klinische Studien“ (KKS) und/oder selbstständigen (Tochter-)Gesellschaften angeboten werden. Da es sich nicht um gewöhnliche Dienstleistungen handelt und beide Partner zumindest für die Dauer der klinischen Prüfung aufeinander angewiesen sind, ist die schriftliche Fixierung der Verantwortlichkeiten in Form einer vertraglichen Vereinbarung unbedingt notwendig. Der Fall „TeGenero“ hat außerdem gezeigt, dass in einer Krisensituation das Zusammenwirken aller Beteiligten zum Schutz der Studienteilnehmer gesichert sein muss¹⁾. Schließlich stellt sich die

Frage, ob Auftragsforschungsunternehmen neben den Dienstleistungen im Rahmen einer klinischen Prüfung auch die Aufgabe des sog. Legal Representative übernehmen können. Nachfolgend sollen daher die wesentlichen rechtlichen Aspekte eines Outsourcing von klinischen Prüfungen dargestellt werden.

II. Zentrale Verantwortung des Sponsors

Eine Legaldefinition des Begriffs des Sponsors findet sich in § 4 Abs. 24 AMG. Sponsor ist danach „eine natürliche oder juristische Person, die die Verantwortung für die Veranlassung, Organisation und Finanzierung einer klinischen Prüfung beim Menschen übernimmt“. Diese Definition entspricht der Begriffsbestimmung in Artikel 2e der Richtli-

¹⁾ Der Fall hat innerhalb der Fachkreise zu Diskussionen hinsichtlich der Durchführung von klinischen Prüfungen an gesunden Probanden geführt und großes Aufsehen erregt. Es handelte sich um eine klinische Prüfung der Phase I mit einem monoklonalen Antikörper in einer britischen Klinik, welche bei sechs gesunden Probanden zu gefährlichen Nebenwirkungen führte. Die britische Zulassungsbehörde MHRA veröffentlichte auf ihrer Homepage einen entsprechenden Untersuchungsbericht, aus welchem sich weitere Details ergeben.

nie 2001/20/EG²⁾ und wurde durch das 12. Änderungsgesetz in das Arzneimittelgesetz (AMG) implementiert. Als Adressat sämtlicher Voraussetzungen des § 40 AMG entscheidet der Sponsor über den Beginn, die Art der Durchführung, den Abbruch und den Zeitpunkt der Beendigung der klinischen Prüfung und trägt damit als zentrale Figur einer klinischen Arzneimittelprüfung die Gesamtverantwortung.

Daher darf die klinische Prüfung eines Arzneimittels auch nur durchgeführt werden, wenn ein Sponsor oder ein Vertreter des Sponsors vorhanden ist (§ 40 Abs. 1 Satz 3 Nr. 1 AMG). Die Begriffsdefinition in § 4 Abs. 24 AMG, „Sponsor ist eine natürliche oder juristische Person ...“ macht deutlich, dass für eine klinische Prüfung nur ein Sponsor verantwortlich sein kann. Die Aufteilung der Verantwortung für die Durchführung der klinischen Prüfung auf mehrere Sponsoren ist daher unzulässig; die Einheitlichkeit des Sponsors ist stets zu wahren³⁾.

²⁾ Abl. L 121/34, 01.05.2001.

³⁾ Vgl. auch Hasskarl/Ziegler, PharmR 2005, 55 ff.; zur rechtlichen Verantwortung des Vertreters des Sponsors, Ziegler, Pharm. Ind. 2006, S. 74 ff.

III. Aufgabenübertragung an Dritte

1. Wann kommt Outsourcing in Betracht?

In erster Linie kommt Outsourcing bei fehlenden Ressourcen eines pharmazeutischen Unternehmens in Betracht, insbesondere wenn Personal nicht zur Verfügung steht oder das eigene Personal nicht ausreichend qualifiziert und erfahren ist. Teilweise ist der Einsatz von externen Dienstleistern aber auch aus strategischen Gründen notwendig, um die eigene Flexibilität zu erhalten. Neben dem Outsourcing kann auch ein Insourcing in Betracht gezogen werden, das aber nur dann Vorteile bringt, wenn es sich um klar abgrenzbare Forschungsprojekte bzw. -aufgaben handelt. Ein weiterer wichtiger Beweggrund ist das fehlende Know-how. Die Anforderungen an klinische Arzneimittelprüfungen sind nach Umsetzung der Richtlinien 2001/20/EG und 2005/28/EG⁴⁾ in sämtlichen Mitgliedstaaten erheblich gestiegen. Hinzu treten neue biotechnologische Entwicklungen, der gesamte Bereich der neuartigen Therapien (Tissue Engineering, somatische Zelltherapie und Gentherapie) und der Arzneimittel-Medizinprodukte-Kombinationen. Auch die Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 über Kinderarzneimittel führt zu zusätzlichem Aufwand und erfordert spezielles Know-how bei der Erstellung und Umsetzung eines sog. pädiatrischen Prüfkonzepts (Paediatric Investigation Plan – PIP) einschließlich entsprechender klinischer Prüfungen mit Arzneimitteln bei Kindern⁵⁾. Aus diesen Entwicklungen ist klar zu schließen, dass sich die Frage der Zusammenarbeit mit externen Dienstleistern für Sponsoren vermehrt stellen wird.

Es ist schließlich hervorzuheben, dass ein Outsourcing nicht zu einer vollständigen Reduzierung des personellen und logistischen Aufwands

des Sponsors führt. Die Überwachung und Kontrolle einer CRO oder eines anderen externen Dienstleisters erfordert vielmehr auch das Vorhandensein eigener sachkundiger personeller Ressourcen, die die ordnungsgemäße Abwicklung einer klinischen Prüfung durchgehend sicherstellen. Dies ist wegen der Gesamtverantwortung des Sponsors auch aus haftungsrechtlicher Sicht bedeutsam. Der Sponsor hat eigene Verkehrssicherungspflichten, die er durch entsprechende Maßnahmen der Überwachung und Kontrolle erfüllen muss. Eine schuldhaftes Verletzung dieser Verkehrssicherungspflichten bildet gemäß § 823 Abs. 1 BGB einen eigenen Haftungsgrund und damit auch ein eigenes Haftungsrisiko für den Sponsor.

2. Der richtige Kooperationspartner

Welche Rechtsform ein Kooperationspartner haben muss, wird von den maßgeblichen gesetzlichen Regelungen nicht vorgegeben. Es kann sich sowohl um eine Einzelperson, ein Unternehmen als auch um eine Institution handeln (Artikel 7 Abs. 1 der Richtlinie 2005/28/EG). Dienstleistungen werden daher im Markt von einzelnen Freelancern angeboten oder aber von großen CROs, die über eigene Prüfeinrichtungen verfügen (Phase-I-Unit). Der Gesetzgeber hat diese Form der Zusammenarbeit keinen Beschränkungen unterworfen. Das bedeutet, dass die zukünftigen Kooperationspartner im Auswahlverfahren selbst dafür Sorge tragen müssen, dass bestimmte Muss-Kriterien eingehalten werden. Dem Selektionsprozess kommt daher erhebliche Bedeutung zu. Findet keine sorgfältige Auswahl statt oder werden bestimmte Fragen offen gelassen, kann diese Situation auch durch den später abzuschließenden Vertrag nicht mehr beeinflusst werden. Im Gegenteil, für die spätere Vertragsgestaltung ist *die vorherige Festlegung von Auswahlkriterien und der konkrete Aufgabenumfang* essentiell.

3. Möglicher Aufgabenumfang

Der Sponsor trägt zwar die Gesamtverantwortung für die Initiierung, Organisation und Durchführung einer klinischen Prüfung. Dennoch darf er sich zur Erfüllung seiner Pflichten Dritter bedienen. Diese Möglichkeit wird in der Richtlinie 2005/28/EG näher konkretisiert. Artikel 7 Abs. 1 dieser Richtlinie legt fest, dass der Sponsor seine prüfbezogenen Verantwortlichkeiten ganz oder teilweise an eine Einzelperson, ein Unternehmen, eine Institution oder eine Einrichtung delegieren kann. Er muss dementsprechend sicherstellen, dass sowohl die Durchführung der Prüfung als auch die aus dieser Prüfung hervorgehenden abschließenden Daten den Anforderungen der Richtlinien 2001/20/EG sowie 2005/28/EG entsprechen. Übertragbar sind einzelne Aufgaben oder Pflichten und Funktionen bis hin zum gesamten Aufgabenumfang im Zusammenhang mit einer klinischen Prüfung⁶⁾. Beispielsweise können die Zusammenstellung der Dokumentation und die Durchführung des Antragsverfahrens bei den Behörden und Ethik-Kommissionen, die Erstellung des Prüfplans, das Monitoring, die Pharmakovigilanz oder andere Detailaufgaben übertragen werden⁷⁾. Die Übertragung kann auch auf einen oder mehrere Dienstleister nebeneinander stattfinden, wobei eine eindeutige Abgrenzung erforderlich ist. Der Sponsor kann sich jedoch von seiner Gesamtverantwortung auch im Rahmen einer Delegation einzelner oder aller Aufgaben an Dritte grundsätzlich nicht befreien⁸⁾.

⁶⁾ Vgl. Volume 10, Notice to Applicants (NtA), Questions & Answers, Clinical trial documents, F2/BL D (2006) April, Question 3.

⁷⁾ Vgl. beispielhafte Aufzählung in Volume 10, Notice to Applicants (NtA), Questions & Answers, Clinical trial documents, F2/BL D (2006) April, Question 3.

⁸⁾ Die Übertragung der Verantwortlichkeit als sog. Legal Representative nach Artikel 19 Abs. 1 der Richtlinie 2001/20/EG ist hiervon strikt zu trennen; siehe hierzu unter Ziffer VI.

⁴⁾ Abl. L 91/13, 09.04.2005.

⁵⁾ Abl. L 378, 27.12.2006.

IV. Wesentliche Grundsätze der Vertragsgestaltung

Auch wenn es dem Sponsor möglich ist, im Rahmen von klinischen Prüfungen Aufgaben und damit einen Teil seiner Verantwortung im Innenverhältnis auf Dritte zu delegieren, bleibt er nach außen die zentrale Figur für die Gesamtverantwortung und Adressat der Verpflichtungen. Da er sich im Außenverhältnis nicht darauf zurückziehen kann, dass er bestimmte Aufgaben an Dritte übertragen hat, spielt die Gestaltung des Vertrages zwischen dem Sponsor und der CRO eine entscheidende Rolle. Insbesondere bedarf es Regelungen, die sicherstellen, dass es dem Sponsor auch bei einer Aufgabenübertragung an Dritte möglich bleibt, die Gesamtverantwortung für die Durchführung der klinischen Prüfung zu tragen⁹⁾.

1. Typische Vertragsbeziehungen in einer klinischen Prüfung

Neben der Verantwortung für die Durchführung der klinischen Prüfung trägt der Sponsor insbesondere auch die Verantwortung hinsichtlich der Planung einer Studie, so dass in seinen Verantwortungsbereich auch die Auswahl der Prüfer und deren notwendige Information sowie die Verteilung und Koordinierung der einzelnen Aufgaben innerhalb der klinischen Prüfung fällt. Häufig wird der Sponsor selbst einen Vertrag mit der medizinischen Einrichtung und/oder dem Prüfarzt über die Durchführung einer klinischen Prüfung abschließen, in dem die einzelnen Aufgaben der Vertragsparteien festgelegt und die zu erbringenden Dienstleistungen beschrieben werden. Hierbei sind insbesondere die gesetzlichen Rahmenbedingungen, die durch die §§ 40 ff. AMG, die GCP-Verordnung, GCP-Richtlinie, AM-WhV und die Deklaration von Helsinki etc. vorgegeben werden, zu berücksichtigen. Es ist jedoch nicht

⁹⁾ Zur Vertragsgestaltung in klinischen Prüfungen vgl. auch: Wachenhausen, Verträge im Rahmen klinischer Prüfungen, DKZF 2007, S. 20 ff.

zwangsnotwendig, dass der Sponsor selbst den Vertrag mit der medizinischen Einrichtung und/oder dem Prüfarzt abschließt. Vielmehr kann er die Auswahl und den Vertragsabschluss auch auf die CRO übertragen. Schließt die CRO die Prüfarztverträge ab, ist es jedoch von entscheidender Bedeutung, dass sich in diesem Vertragsverhältnis auch die Aufgabenverteilung aus dem zwischen dem Sponsor und der CRO geschlossenen Vertrag widerspiegelt. Beispielsweise muss in dem Vertrag zwischen CRO und Prüfarzt klar geregelt werden, wem gegenüber der Prüfarzt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu melden hat¹⁰⁾. Auch muss eine Regelung zu Rechten an Ergebnissen und Erfindungen getroffen werden, die die Besonderheiten des Arbeitnehmererfindergesetzes berücksichtigt¹¹⁾.

2. Auswahl des Vertragspartners

Eine in der Praxis häufig auftretende Frage ist, welche Anforderungen an die CRO als Vertragspartner zu stellen sind.

Diese Frage lässt sich jedoch häufig nur in Bezug auf die Durchführung einer konkreten Studie beantworten. Da der Sponsor im Außenverhältnis Haftungsadressat bleibt, sollte bei der Auswahl der CRO Wert darauf gelegt werden, dass es sich um einen zuverlässigen Vertragspartner handelt. Hierbei sollten nicht nur Kostengesichtspunkte eine Rolle spielen. Vielmehr muss gewährleistet sein, dass die CRO personell und logistisch in der Lage ist, die ihr im Rahmen der Durchführung der klinischen Prüfung übertragenen Aufgaben vollständig wahrzunehmen. Hierbei kann es sinnvoll sein, sich als Sponsor vor Ort einen Einblick in den Geschäftsbetrieb der CRO zu verschaffen.

¹⁰⁾ Siehe zum SUSAR-Reporting: Sträter/Wachenhausen, Meldung von Nebenwirkungen aus klinischen Prüfungen an Ethik-Kommissionen – Umfang der Meldepflicht – Gebühren für die Bewertung? PharmR 2007, S. 95 ff.

¹¹⁾ Vgl. hierzu im Einzelnen: Oschmann, Praxisfragen zu F&E-Verträgen, Erfindungssicherung, Vertragspartner, Geheimhaltung, KliFoRe 2007, S. 86 ff.

3. Verantwortungsverteilung / Task List

Als Hauptverantwortlicher für die Durchführung der klinischen Prüfung muss der Sponsor insbesondere die GCP-Konformität der Studie einschließlich der Qualitätssicherung und -überwachung gewährleisten. Im Rahmen der §§ 4 ff. GCP-Verordnung sind die einzelnen Sponsorpflichten detailliert geregelt. U. a. ist er für die Antragstellung bei der zuständigen Ethik-Kommission und der Bundesoberbehörde verantwortlich (§§ 40 Abs. 1, 42 AMG, § 7 GCP-Verordnung). Darüber hinaus treffen den Sponsor Anzeige- und Meldepflichten (§ 67 AMG, § 13 GCP-Verordnung). Zu berücksichtigen ist auch, dass die Kennzeichnungspflichten für Prüfpräparate nicht den pharmazeutischen Unternehmer treffen, sondern vielmehr an die Person des Sponsors anknüpfen (§ 5 Abs. 2 Nr. 1 GCP-Verordnung). Im Rahmen der Vertragsgestaltung ist eine klare Verantwortungsabgrenzung erforderlich, da sich die Aufgabenverteilung zwischen Sponsor und CRO nicht unmittelbar aus den regulatorischen Vorgaben ergibt. Eine klare Verantwortungsabgrenzung ist darüber hinaus insbesondere im Hinblick auf die Konsequenzen für die Haftungsverteilung zwischen Sponsor und CRO erforderlich. Wird im Rahmen der Durchführung einer klinischen Studie eine CRO involviert, muss zwischen den Vertragsparteien u. a. klar geregelt werden, wer die Genehmigung bei der Bundesoberbehörde bzw. das Votum der zuständigen Ethik-Kommission einholt, wer die Prüfzentren auswählt bzw. die Prüfarztverträge abschließt und wer letztlich für die Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) zuständig ist. Dabei sollte stets sichergestellt sein, dass die sich aus diesem Vertragsverhältnis ergebende Aufgabenverteilung auch im Rahmen der übrigen Vertragsbeziehungen insbesondere zu den Prüfärzten widerspiegelt und die Verantwortungsverteilung nicht zu den im Studienprotokoll vorgesehenen Regelungen in Widerspruch steht.

4. Vergütungs- und Zahlungsbedingungen

Die Vergütungs- und Zahlungsbedingungen ergeben sich regelmäßig aus einer gesonderten Anlage (Kostenplan). Grundlage für die Vergütung ist der Kostenvoranschlag, der vor Vertragsabschluss zwischen den beiden Kooperationspartnern ausgehandelt wurde. Wichtig ist, dass die Vertragsparteien entweder innerhalb des Vertrages oder innerhalb der entsprechenden Anlage die sog. Milestones für die Auszahlung der vereinbarten Beträge festlegen. Als Milestones eignen sich neben den typischen Anknüpfungspunkten wie First-Patient-In/Last-Patient-Out und der Schließung der Datenbank auch die Genehmigungsverfahren bei der jeweiligen Bundesoberbehörde und den Ethik-Kommissionen. Je nach Aufgabenumfang können der Zwischen- und insbesondere der Abschlussbericht als Zahlungsziel aufgenommen werden.

In der Praxis wird häufig darüber diskutiert, ob die Vergütungs- und Zahlungsbedingungen zusätzlich eine Bonus-Malus-Regelung enthalten sollten. Die Aufnahme einer solchen Regelung hätte den Vorteil, dass der Vertragspartner durch Anreize bzw. mögliche Gewinneinbußen besser beeinflusst werden kann. Allerdings weisen die meisten Verträge im Ergebnis weder eine Bonus- noch eine Malus-Regelung auf. Dies kann darauf zurückgeführt werden, dass eine klinische Arzneimittelprüfung am Menschen vielen Einflüssen ausgesetzt ist, die weder der Sponsor noch die CRO vorhersehen können. Darüber hinaus wird eine derartige Regelung häufig auch als Ausdruck des Misstrauens verstanden, so dass grundsätzlich überlegt werden sollte, ob sich die richtigen Vertragspartner gefunden haben. Ratsam ist insofern, für das Erreichen möglichst vieler Milestones zu sorgen und vereinbarte Beträge erst dann auszuzahlen, wenn die vereinbarten Leistungen auch ordnungsgemäß erbracht wurden.

Im Rahmen der Vergütungsregelung muss daran gedacht werden,

dass sich die Kostenplanung im Verlauf einer klinischen Prüfung fast immer ändert und Anpassungen erforderlich werden können, wenn etwa zusätzliche Aufgaben übernommen werden oder sich der Aufwand durch unvorhersehbare Hindernisse erhöht. Im Hinblick darauf ist die Aufnahme einer flexiblen Regelung notwendig, die festlegt, dass die Vertragsparteien einvernehmlich und nur auf der Grundlage einer schriftlichen Vereinbarung den Vergütungsumfang bzw. die Kosten anpassen können (change order form).

5. Audits und Inspektionen

Ein wesentlicher Bestandteil der Verträge zwischen einem Sponsor und einer CRO sind die Bestimmungen zur Durchführung von Audits durch Mitarbeiter oder Beauftragte des Sponsors und Inspektionen durch Mitarbeiter von lokalen Behörden und Bundesoberbehörden. In regulatorischer Hinsicht ist diese Bestimmung mit Einführung der Inspektionen gemäß § 15 GCP-V noch wichtiger geworden. Zwischen den Vertragsparteien werden dementsprechend Zugangsrechte sowie Dokumentations- und Mitwirkungspflichten geregelt. Auch gegenseitige Informationspflichten werden regelmäßig aufgenommen, beispielsweise für den Fall, dass eine unangekündigte Inspektion bei der CRO oder einer Prüfstelle durchgeführt werden sollte.

6. Haftung, Freistellung und Versicherung

Die vertraglichen Regelungen zur Haftung, Freistellung und Versicherung werden erfahrungsgemäß zwischen beiden Vertragsparteien intensiv verhandelt. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Haftung nicht losgelöst von der konkreten Verantwortungsverteilung zwischen den Vertragsparteien betrachtet werden kann. Die Haftung ist eng mit den vertraglich übernommenen Aufgaben verknüpft. Zudem muss berücksichtigt werden, dass Festlegungen zwischen den Vertragsparteien zu Lasten Dritter (etwa Patien-

ten) unzulässig sind. Eine Risikoverteilung kann zwischen den Vertragsparteien lediglich auf der Ebene der gegenseitigen Freistellung stattfinden.

Haftungsbeschränkungen sind zwar grundsätzlich zulässig, wobei jedoch Vorsatz nie im Voraus ausgeschlossen werden darf (§ 276 Abs. 3 BGB). Soweit es sich bei Verträgen mit CROs oder ähnlichen Dienstleistern um formularmäßige Regelungen handelt, müssen allerdings bei Freizeichnungsklauseln die Regelungen über die Allgemeinen Geschäftsbedingungen (AGB) zusätzlich berücksichtigt werden. § 309 Nr. 7 BGB verbietet insofern grundsätzlich eine Freizeichnung für Körperschäden. Ferner ist ein Haftungsausschluss für eine einfache Fahrlässigkeit nicht zulässig, wenn sog. Kardinalpflichten verletzt werden. Kardinalpflichten sind nach ständiger Rechtsprechung die wesentlichen Vertragspflichten¹²⁾. Das bedeutet, dass eine Haftungsbeschränkung auf einfache Fahrlässigkeit gerade nicht auf die vertraglichen Pflichten bezogen werden kann, die ein vertragstypisches Haftungsrisiko aufweisen. Dies ist aber häufig die Intention der Vertragspartner. Diskussionsgegenstand bei den Vertragsverhandlungen ist auch eine summenmäßige Haftungsbeschränkung (hiervon ist wiederum der Vorsatz ausgenommen). Es liegt im berechtigten Interesse einer CRO, die Haftung regelmäßig auf den Auftragswert zu begrenzen, so dass der Sponsor eine solche Regelung akzeptieren sollte.

Da die haftungsrechtlichen Beschränkungen nur in einem sehr begrenzten Umfang zulässig sind und die Haftung nicht zu Lasten Dritter eingeschränkt werden darf, ist eine gegenseitige Freistellung insbesondere in Bezug auf Haftungsansprüche Dritter gegen einen der Vertragspartner geboten. Das größte Haftungsrisiko geht aus der Sicht beider Vertragsparteien von

¹²⁾ Vgl. Palandt-Heinrichs, Kommentar zum Bürgerlichen Gesetzbuch, § 307 BGB Rdnr. 35 m.w.N.

einer Schädigung der Gesundheit der Studienteilnehmer aus. Zwar soll die Probandenversicherung gerade dieses Risiko abfedern. Allerdings bleiben Restrisiken bestehen (z. B. nicht ausreichende Versicherungssumme, Schmerzensgeldzahlungen). Zudem können auch andere Personen (z. B. Ärzte oder Mitglieder aus dem Studienteam) im Rahmen der klinischen Prüfung geschädigt werden. Da eine Schädigung Dritter sowohl auf dem Verschulden des Sponsors als auch auf dem Verschulden einer CRO beruhen kann, ist eine beiderseitige Freistellungserklärung aus Gründen einer fairen Haftungsverteilung geboten.

Schließlich kommt eine vertragliche Verpflichtung beider Vertragsparteien zum Abschluss einer Produkthaftpflicht- bzw. Betriebshaftpflichtversicherung in Betracht. Hierbei handelt es sich nach deutschem Recht nicht um eine gesetzliche Verpflichtung¹³⁾, sondern um eine Entscheidung, die im Ermessen der Vertragsparteien liegt. Beide Vertragspartner können sich gegenseitig zur Vorlage eines Versicherungsnachweises verpflichten. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass sämtliche vertraglichen Haftungsbeschränkungen und -ausschlüsse mit der jeweiligen Versicherung abgestimmt und ggf. genehmigt werden müssen, um den Versicherungsschutz nicht zu verlieren.

¹³⁾ Eine gesetzliche Verpflichtung besteht gemäß § 40 Abs. 1 Nr. 8 i.V.m. Abs. 3 AMG zum Abschluss einer Probandenversicherung. Für pharmazeutische Unternehmer besteht nach § 94 AMG ferner eine gesetzliche Verpflichtung zur sog. Deckungsvorsorge für von Arzneimitteln verursachte Schäden, die der Pflicht zur Zulassung unterliegen. Die Deckungsvorsorge umfasst allerdings nicht die klinische Arzneimittelprüfung. Der pharmazeutische Unternehmer ist nicht mit dem Sponsor einer klinischen Prüfung gleichzusetzen (vgl. § 4 Abs. 18 Satz 2 AMG), so dass dieser nicht der gesetzlichen Verpflichtung zur Deckungsvorsorge unterliegt.

7. Vertragsbeendigung

Zwar enthalten die Verträge zwischen Sponsoren und CROs in der Regel besondere Bestimmungen zur fristlosen Kündigung des Vertrages aus wichtigem Grund durch eine Vertragspartei. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass die klinische Prüfung parallel läuft und nicht ohne Weiteres unterbrochen oder vollständig abgebrochen werden kann. Umgekehrt wirkt sich der Verlauf oder Abbruch einer klinischen Prüfung aus medizinischen Gründen auch auf den Fortbestand des Vertragsverhältnisses aus. Beide Vertragsparteien sind in dieser speziellen Situation daher fast immer gezwungen, möglichst einen Konsens herzustellen. Daher sind auch gerichtliche Auseinandersetzungen regelmäßig kein naheliegendes Mittel zur Durchsetzung von Ansprüchen. Solange jedoch keine Patienten beeinträchtigt oder potentiell geschädigt werden können, besteht ohne Weiteres die Möglichkeit der Kündigung des Vertrages. Auch der Abbruch der Studie aus medizinischen Gründen führt zu einer Vertragsbeendigung. In diesem Zusammenhang können sich Ausgleichsansprüche der CRO ergeben, wenn beispielsweise die CRO bereits Investitionen in Vertrauen auf die Durchführung des Vertrages getätigt hat.

V. Sonderfall: Investigator Initiated Trials (IIT)

Besonderheiten können sich insbesondere in Bezug auf sog. *Investigator Initiated Trials* (IITs), auch *Investigator Sponsored Trials* (IST) genannt, ergeben. Der Begriff der IIT ist gesetzlich nicht definiert. Hierunter wird jedoch allgemein eine klinische Prüfung verstanden, für die die medizinische Einrichtung bzw. der Prüfartz als Sponsor die Verantwortung übernimmt und sich die Leistung des pharmazeutischen Unternehmers auf eine Förderung beispielsweise durch die Gewährung finanzieller Unterstützung beschränkt. Insoweit wird auf europäi-

scher Ebene auch von sog. nicht-kommerziellen klinischen Prüfungen gesprochen.

In der GCP-Richtlinie 2001/20/EG wird die besondere Situation dieser nicht-kommerziellen klinischen Prüfungen anerkannt. Dort heißt es im 14. Erwägungsgrund: „Nichtkommerzielle klinische Prüfungen, die von Wissenschaftlern ohne Beteiligung der pharmazeutischen Industrie durchgeführt werden, können einen hohen Nutzen für die betroffenen Patienten haben.“ Auch der 11. Erwägungsgrund der Richtlinie 2005/28/EG knüpft hieran an und fordert eine Erleichterung bei klinischen Prüfungen mit zugelassenen Arzneimitteln hinsichtlich der Bedingungen für die Genehmigung der Herstellung oder Einfuhr sowie der Dokumentation.

Im Rahmen von IITs wird regelmäßig die Frage diskutiert, welche fördernden Maßnahmen ein pharmazeutisches Unternehmen ergreifen darf, ohne selbst in die Rolle des Sponsors zu geraten. Da der Sponsor die in § 4 Abs. 24 AMG vorgesehenen Voraussetzungen (Verantwortung für Veranlassung, Organisation und Finanzierung einer klinischen Prüfung beim Menschen) kumulativ erfüllen muss, führt allein der Umstand einer Vollfinanzierung durch ein pharmazeutisches Unternehmen nach der hier vertretenen Auffassung noch nicht dazu, dass dieses als Sponsor im Sinne dieser Vorschrift anzusehen ist. Je mehr Aufgaben jedoch vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen der IIT wahrgenommen werden (z. B. Monitoring, Entwerfen des Prüfplans oder Auswertung der CRF), desto eher stellt sich die Frage, ob die medizinische Einrichtung/Prüfartz tatsächlich als Sponsor die Verantwortung für die Veranlassung und Organisation der klinischen Prüfung übernimmt. Daher sollte der fördernde pharmazeutische Unternehmer keine oder nur minimal Aufgaben und Pflichten im Rahmen einer IIT übernehmen.

Fehlen der medizinischen Einrichtung als Sponsor die personel-

len Ressourcen für die Durchführung einer klinischen Prüfung in eigener Verantwortung, bleibt es ihr unbenommen, Teile der Aufgaben im Rahmen der Studie auf ihre KKS oder eine CRO zu übertragen. Hinsichtlich der Gestaltung des Vertrages zwischen der medizinischen Einrichtung als Sponsor und der CRO gilt das oben unter IV. Gesagte. Insoweit ergeben sich keine Besonderheiten, wenn es sich bei dem Sponsor um eine medizinische Einrichtung und nicht um ein pharmazeutisches Unternehmen handelt. Allerdings sollte bei IITs dafür Sorge getragen werden, dass nicht das fördernde pharmazeutische Unternehmen Vertragspartner der KKS oder CRO wird.

VI. CRO als Legal Representative?

Hinsichtlich der Verantwortlichkeit des Sponsors enthält Artikel 19 der Richtlinie 2001/20/EG eine Besonderheit. Danach wird festgelegt, dass die Richtlinie 2001/20/EG nicht die zivil- und strafrechtliche Haftung des Sponsors oder des Prüfers berührt. Da die Richtlinie selbst keine haftungsrechtlichen Vorgaben enthält, legt Artikel 19 fest, dass der Sponsor oder ein gesetzlicher Vertreter des Sponsors (Legal Representative) in der Gemeinschaft niedergelassen sein muss. Auf diese Weise wird es auch Sponsoren ermöglicht, eine klinische Prüfung mit Arzneimitteln innerhalb der europäischen Mitgliedstaaten durchzuführen, die keinen Sitz dort haben. Voraussetzung ist daher zunächst, dass der Legal Representative seinen Sitz innerhalb der europäischen Mitgliedstaaten hat. Die Richtlinie 2001/20/EG beabsichtigt mit der Funktion des Legal Representative die Implementierung einer zusätzlichen Person zum Sponsor, die mit der Übernahme dieser Funktion zugleich auch eine haftungsrechtliche Verantwortlichkeit übernimmt. Dies wird in Artikel 19 der Richtlinie 2001/20/EG klargestellt. Es kommt in der Praxis häufig vor, dass ein

Sponsor von einer CRO oder anderen Einrichtungen zugleich auch die Übernahme der Funktion des Legal Representative verlangt.

Daher ist aus der Sicht einer CRO die Frage äußerst bedeutsam, welche Auswirkungen die Benennung als Legal Representative im Rahmen der Haftungsverteilung hat. Innerhalb der Richtlinie 2001/20/EG wird der Legal Representative als gesetzlicher Vertreter des Sponsors definiert. Der fünfte Erwägungsgrund der Richtlinie 2001/20/EG enthält einen weiteren Hinweis auf die Implementierung des Legal Representative. **Danach wird folgendes festgelegt:** *„The notion of legal representative refers back to existing national law and consequently may include natural or legal persons, an authority and/or a body provided by national law.“* Dementsprechend ist es dem jeweiligen nationalen Recht der europäischen Mitgliedstaaten überlassen, in welcher Form der Legal Representative als gesetzlicher Vertreter des Sponsors ausgestaltet ist. In Deutschland hat der Gesetzgeber beispielsweise die sog. gewillkürte Vertretung durch den Legal Representative vorgesehen. Das bedeutet, dass der Legal Representative nach deutschem Recht ein durch Rechtsgeschäft bestellter Bevollmächtigter ist.

Die Richtlinie 2001/20/EG selbst begründet die Einrichtung des Legal Representative mit dessen zivil- und strafrechtlicher Verantwortlichkeit. Insofern ist es erklärtes Ziel der regulatorischen Rahmenbedingungen, neben dem Sponsor als Haftungsadressaten einen zusätzlichen Haftungsadressaten zu schaffen. Unter welchen Bedingungen eine zivil- und strafrechtliche Haftung des Legal Representative gegeben sein kann, wird durch die Richtlinie selbst jedoch nicht beantwortet. Es bleibt grundsätzlich bei der haftungsrechtlichen Gesamtverantwortung des Sponsors auch bei Bevollmächtigung eines Legal Representative mit Sitz in den europäischen Mitgliedstaaten. Daher hängt es erheblich von der konkreten Verantwortungsverteilung zwischen Spon-

sor und Legal Representative im Einzelfall ab, welche haftungsrechtliche Verantwortung die Beteiligten jeweils trifft. Zu berücksichtigen ist zudem, dass beispielsweise bei Wegfall des Sponsors als Haftungsadressat (z. B. durch Insolvenz) der Legal Representative für potentiell geschädigte Patienten zum einzigen Haftungsadressaten werden kann, so dass grundsätzlich nicht ausgeschlossen werden kann, dass dieser wegen der Vorgabe des Artikel 19 der Richtlinie 2001/20/EG unmittelbar Haftungsansprüchen ausgesetzt ist. Die Frage ist allerdings nicht geklärt, inwieweit sich der Legal Representative ein Verhalten des Sponsors unmittelbar zurechnen lassen muss¹⁴⁾. Artikel 19 der Richtlinie 2001/20/EG birgt somit die grundsätzliche Gefahr in sich, dass eine haftungsrechtliche Zurechnung fremden Verhaltens bewirkt wird.

Eine Abgrenzung der Verantwortlichkeiten zur Vermeidung haftungsrechtlicher Risiken ist daher zwingend erforderlich und kann letztlich nur über eine klare Definition innerhalb eines gesonderten Vertrages umgesetzt werden. Kernregelung eines solchen Vertrages ist neben der Abgrenzung der Aufgaben eine ausdrückliche Freistellungsvereinbarung zwischen dem Legal Representative und dem Sponsor, die im Innenverhältnis sicherstellt, dass auch bei Haftung gegenüber Dritten ein Regressanspruch besteht. Des Weiteren ist nach deutschem Recht erforderlich, dass der Legal Representative vom Sponsor eine Bevollmächtigungsurkunde erhält. Im Ergebnis muss das Haftungsrisiko von jeder CRO gesondert und bezogen auf die konkrete klinische Prüfung bewertet werden. Die Bevollmächtigung einer natürlichen Person ist wegen dieses Haftungsrisikos grundsätzlich nicht zu empfehlen.

¹⁴⁾ Siehe hierzu auch: Ziegler, Rechtliche Verantwortung des Vertreters des Sponsors klinischer Studien, Pharm. Ind. 2006, S. 74 ff.

VII. Zusammenfassung

- Nach der Legaldefinition des § 4 Abs. 24 AMG trägt der Sponsor die Gesamtverantwortung hinsichtlich der Veranlassung, Organisation und Finanzierung einer klinischen Prüfung.
- Ein Outsourcing kommt bei fehlenden Ressourcen eines pharmazeutischen Unternehmers in Betracht, insbesondere, wenn Personal nicht zur Verfügung steht oder das eigene Personal nicht ausreichend qualifiziert und erfahren ist. Outsourcing führt jedoch nicht zu einer vollständigen Reduzierung des personellen und logistischen Aufwands des Sponsors. Die Überwachung und Kontrolle einer CRO erfordert das Vorhandensein eigener personeller Ressourcen, damit die Abwicklung einer klinischen Prüfung durchgehend sichergestellt ist.
- Welche Rechtsform ein Kooperationspartner haben muss, wird gesetzlich nicht vorgegeben. In Betracht kommen sowohl Einzelpersonen, Unternehmen als auch Institutionen. Da der Sponsor im Außenverhältnis Haftungsadressat bleibt, sollte bei der Auswahl Wert darauf gelegt werden, dass es sich um einen zuverlässigen Vertragspartner handelt, der personell und logistisch ausreichend Ressourcen hat, um die ihm übertragenen Aufgaben zu erfüllen.
- Da sich die Aufgabenverteilung zwischen Sponsor und CRO nicht unmittelbar aus regulatorischen Vorgaben ergibt, ist im Rahmen der Vertragsgestaltung eine klare Verantwortungsabgrenzung, insbesondere im Hinblick auf die Konsequenzen für die Haftungsverteilung, erforderlich. Es muss

sichergestellt sein, dass sich die Aufgabenverteilung auch im Studienprotokoll wiederfindet und nicht in Widerspruch zu den Vertragsbeziehungen im Übrigen steht.

- Die Vergütungs- und Zahlungsbedingungen ergeben sich regelmäßig aus einer gesonderten Anlage (Kostenplan). Für die Auszahlung der vereinbarten Beträge ist es sinnvoll, dass die Vertragsparteien sog. Milestones festlegen. Als Milestones können Anknüpfungspunkte wie z. B. First-Patient-in/Last-Patient-out und die Genehmigungsverfahren bei den Bundesoberbehörden und Ethik-Kommissionen gewählt werden.
- Insbesondere im Hinblick auf die Bestimmung des § 15 GCP-V zu Inspektionen sind Regelungen zur Durchführung von Audits durch Mitarbeiter oder Beauftragte des Sponsors und Inspektionen durch Mitarbeiter von lokalen Behörden und Bundesoberbehörden notwendig.
- Die Frage der Haftung, Freistellung und Versicherung wird erfahrungsgemäß intensiv zwischen den Parteien verhandelt, wobei die Haftung nicht losgelöst von der Verantwortungsverteilung betrachtet werden kann. Die Vereinbarungen wirken nur im Innenverhältnis und sind zu Lasten Dritter (etwa Patienten) unzulässig.
- Im Rahmen von IITs (Investigator Initiated Trials), bei denen die medizinische Einrichtung/Prüfungsarzt als Sponsor die gesamte Verantwortung für die klinische Prüfung trägt und der pharmazeutische Unternehmer lediglich unterstützend tätig wird, kann auch die medizinische Einrichtung als

Sponsor Teile ihrer Aufgaben auf eine CRO übertragen. Insoweit ergeben sich keine Besonderheiten, wenn es sich bei dem Sponsor um eine medizinische Einrichtung und nicht um ein pharmazeutisches Unternehmen handelt.

- Es kommt in der Praxis vor, dass ein Sponsor von einer CRO oder anderen Einrichtung zugleich auch die Übernahme der Funktion des Legal Representative verlangt. Insoweit sind die Vorgaben der Richtlinie 2001/20/EG zu beachten, wonach mit der Übernahme dieser Funktion zugleich auch eine haftungsrechtliche Verantwortung übernommen wird. Nach deutschem Recht ist der Legal Representative ein durch Rechtsgeschäft bestellter Bevollmächtigter. Auch wenn der Sponsor einen Legal Representative bevollmächtigt, bleibt es grundsätzlich bei seiner haftungsrechtlichen Gesamtverantwortung. Welche haftungsrechtliche Verantwortung die Beteiligten jeweils trifft, hängt erheblich von der konkreten Verantwortungsverteilung zwischen Sponsor und Legal Representative ab. Wegen des Haftungsrisikos ist die Bevollmächtigung einer natürlichen Person jedoch grundsätzlich nicht zu empfehlen.

Korrespondenz:

Dr. Heike Wachenhausen,
Anwaltskanzlei Sträter,
Kronprinzenstr. 20,
53173 Bonn (Germany),
Fax +49 (0) 228 93454 54
e-mail: Wachenhausen@
KanzleiStraeter.de