



Rechtsanwälte

BURKHARD STRÄTER
GERTRUD HESS*
CLAUS BURGARDT*
MARKUS AMBROSIUS
DR. HEIKE WACHENHAUSEN
BIBIANE BOSSE

Geschäftsstelle der KKS-AG
c/o Institut für Medizinische Statistik
Information und Epidemiologie
z. H. Frau Bruns
- PERSÖNLICH -
Geb. 22

Kerpener Straße 62

50937 Köln

20. Oktober 2005
CB-Bi

Sponsorverantwortung - Treffen vom 12.10.2004

Sehr geehrte Frau Bruns,

unsere gemeinsame Diskussion vom 12.10.2004 möchte ich wie folgt zusammenfassen:

1. Sponsorbegriff

Sponsor ist nach § 4 Abs. 24 AMG jede natürliche oder juristische Person, die die Verantwortung für die Veranlassung, Organisation und Finanzierung einer klinischen Prüfung am Menschen übernimmt. Entscheidend ist somit die tatsächliche Übernahme dieser Verantwortung, die sich in der Regel in der Beantragung der EUDRACT-Nummer und der Antragstellung in den Genehmigungsverfahren vor Bundesoberbehörde und Ethik-Kommission dokumentieren wird. Allenfalls bei "Strohmannverhältnissen" wird die tatsächliche Verantwortungsübernahme und die Bezeichnung als Sponsor in den Antragsformularen auseinanderfallen. Entscheidend ist aber die tatsächliche Sicht der Dinge.

2. Wer kann Sponsor sein

Sponsor kann jede natürliche oder juristische Person sein.

Sponsor kann daher insbesondere auch der Prüfer selbst sein. Fraglich ist, ob auch eine Studiengruppe Sponsor sein kann, obwohl sie eine Personenmehrheit darstellt. Da die Studiengruppe einen gemeinsamen Zweck verfolgt, stellt sie eine BGB-Gesellschaft i. S. d. §§ 705 ff. BGB dar, die nach der aktuellen Rechtsprechung eine gewisse körperschaftliche Struktur aufweist. Auch die CPMP-ICH-GCP-Leitlinie geht davon aus, dass eine Personenmehrheit Sponsor sein kann (vgl. die Begriffsdefinition des Sponsor-Investigators in der Nr. 1.54). Auch wenn nach dieser Auffassung die Studiengruppe selbst Sponsor sein kann, dürfte dies in der Regel nicht empfehlenswert sein.

Sponsor kann ferner jede juristische Person sein. Das Recht kennt juristische Personen des Privatrechts und juristische Personen des öffentlichen Rechts. Erstere sind insbesondere der Verein und die GmbH (denkbar ist aber auch die Nutzbarmachung ausländischer juristischer Personen). Eine juristische Person des öffentlichen Rechts stellt insbesondere die Universität dar. Das Universitätsklinikum ist ebenfalls eine juristische Person, soweit es eine rechtsfähige Anstalt des öffentlichen Rechts ist (so z. B. das Universitätsklinikum Köln). Ob dies im Einzelfall zu bejahen ist, richtet sich nach dem jeweiligen Landesrecht. Hier soll noch eine entsprechende Übersicht erstellt werden.

3. Verantwortungsbereiche des Sponsors

Da das AMG mittlerweile von einer prüfer- auf eine sponsorzentrierte Betrachtungsweise umgestellt ist, ist der wesentliche Verantwortungsinhaber nunmehr der Sponsor. Ihm ist gesetzlich die Schlüsselverantwortung im Rahmen klinischer Prüfungen zugewiesen worden. Zu den Verantwortungsbereichen gehören:

a) Beachtung der GCP-Anforderungen - § 40 Abs. 1 Satz 1 AMG

Die Verantwortung für die Einhaltung der GCP-Grundsätze umfasst die Generalverantwortung für die klinische Studie. Insbesondere ergibt sich daraus für den

Sponsor die Pflicht, allgemein für eine ordnungsgemäße Organisation des Prüfvorhabens zu sorgen.

b) Gesetzliche Voraussetzungen des § 40 Abs. 1 Satz 3 AMG

Ferner hat der Sponsor für die Erfüllung der allgemeinen Zulässigkeitsvoraussetzungen für klinische Prüfungen einzustehen. Gerade hier stellen sich Abgrenzungsfragen zu den Verantwortungsbereichen des Prüfarztes, die der Gesetzgeber nicht klärt.

c) Verantwortung für den Studienbeginn - § 40 Abs. 2 AMG

Der Sponsor hat die Aufgabe, die "regulatorische Freigabe" für den Beginn der klinischen Prüfung zu erteilen. Damit korrespondiert, dass auch er Antragsteller in den Genehmigungsverfahren vor der Bundesoberbehörde und der Ethik-Kommission ist. Anders als früher (und anders als in der CPMP-ICH-GCP-Leitlinie) stellt nicht mehr der Prüfarzt, sondern der Sponsor, den Antrag bei der Ethik-Kommission.

d) Sponsorpflichten nach der GCP-V

Ferner treffen den Sponsor die Pflichten, die die GCP-V für ihn im einzelnen vorsieht.

Hinsichtlich des konkreten Umfangs dieser Kataloge verweise ich im übrigen auf die Stellungnahme vom 07.10.2004.

4. Delegation der Sponsoraufgaben

Soweit dem Sponsor nach der vorher genannten Ziffer Aufgaben zukommen, stellt sich die Frage, ob er diese an Dritte (z. B. einen CRO) delegieren kann. Diese Frage ist zu bejahen. Bereits die CPMP-ICH-GCP-Leitlinie sah eine Totaldelegation (z. B. an einen CRO) vor. Auch Art. 7 des Entwurfs der Detailed Guideline on Principles of GCP bestätigt dies. Es steht somit im Belieben des Sponsors, ob und gegebenenfalls in welchem Umfang er Dritte in seine Aufgabenerfüllung einschaltet.

Im Rahmen der Delegation stellt sich die weitere Frage, ob der Sponsor seine Pflichten haftungsbefreiend auf Dritte übertragen kann. Art. 7 des Entwurfs der Detailed Guideline (s. o.) sieht vor, dass auch bei einer Delegation der Sponsor verantwortlich für die GCP-Konformität der Studien und die Einhaltung der Grundsätze der EG-Richtlinie 2001/20/EG ist. Das deutsche Recht enthält hierzu keine Regelung. Da es sich hier um eine gesetzliche Aufgabenzuweisung an den Sponsor handelt, liegt es nahe, die allgemeinen Delegationsgrundsätze heranzuziehen, wie man sie z. B. im Produkthaftungs- oder Arzthaftungsbereich findet. Danach haftet der Verpflichtete dann nicht, wenn er beweisen kann, dass er den Dritten gut ausgewählt, ausreichend angeleitet und hinreichend überwacht hat. Folgt man diesem Rechtskonzept, kommt es also insbesondere darauf an, wie intensiv der Dritte überwacht werden muss, damit von einer hinreichenden Erfüllung der Organisationsverantwortung ausgegangen werden kann. Im Produkthaftungsrecht stellt die Rechtsprechung beispielsweise sehr hohe Anforderungen an die Organisation der betrieblichen Prozesse. Da hier insbesondere für den Bereich der Therapieoptimierungsprüfung noch keine allgemeinen Grundsätze über den Umfang der Organisationspflichten des Sponsors im Rahmen von klinischen Studien bestehen, sollte man dieses Thema offensiv aufgreifen und Standards entwickeln, die als hinreichende Erfüllung der Organisationspflichten zu begreifen sind. Dadurch kann zumindest der Versuch unternommen werden, die Sponsorpflichten im Bereich der Therapieoptimierungsprüfung sinnvoll zu begrenzen (z. B. Umfang von Monitoring und Audits).

5. Wirkung von Verantwortungsabgrenzungsregelungen

Aus dem vorher Gesagten ergibt sich, dass für den Sponsor eine haftungsbefreiende Übertragung von Pflichten kaum möglich ist. Zum einen ist er weitgehend für die Studiendurchführung verantwortlich, so dass auch sein Pflichtenkreis entsprechend weit zu ziehen ist. Delegiert der Sponsor seine Pflichten und überträgt er insoweit auch seine Verantwortung an Dritte, so hat dies lediglich eine Haftungsverlagerung im Innenverhältnis zur Folge, denn der geschädigte Patient kann weiterhin den Sponsor in Anspruch nehmen. Soweit der Sponsor in Anspruch genommen wird, kann er dann seinen Vertragspartner in Regress nehmen bzw. von ihm Freistellung verlangen.

Im Außenverhältnis gegenüber dem geschädigten Patienten kommt eine Haftungseinschränkung nur in Betracht, soweit der Sponsor seinen Organisations-

pflichten nachgekommen ist. Kann er dies beweisen, dann entfällt seine Haftung. Diese Privilegierung hängt also entscheidend davon ab, dass man der oben dargestellten Rechtsfigur des "Organisationsverschuldens" folgt und ferner der Umfang der Organisationspflichten nicht zu weit gezogen wird.

6. Allgemeine Hinweise für Verantwortungsabgrenzungsregelungen

Aus dieser Betrachtung folgt für die Verantwortungsabgrenzung folgendes:

- Im Rahmen der Regelung der Verantwortungsbereiche dürfen keine Bereiche ohne Zuständigkeit bleiben. Es dürfen also keine "Dunkelbereiche" entstehen, für die keiner der Beteiligten verantwortlich ist.
- Soweit Pflichten übertragen worden sind, muss dies eindeutig geschehen sein.
- Im übrigen muss der Sponsor seiner Organisationsverantwortung nachgekommen sein (s. o.).

Wendet man diese Grundsätze an, so stellt man fest, dass relativ wenig Raum für eine vernünftige Verantwortungsabgrenzung zu Gunsten des Sponsors bleibt, da aufgrund der sponsorzentrierten Betrachtungsweise die Verantwortungsbereiche zumeist dem Sponsor zugewiesen werden. Orientiert man sich an den in den CPMP-ICH-GCP-Leitlinien geregelten Verantwortungsbereichen (die teilweise nicht den Verantwortungsbereichen des AMG bzw. der GCP-V entsprechen), so ergeben sich folgende Verantwortungsschnittstellen zum Prüfarzt, an denen Verantwortungsabgrenzungen sinnvoll sein können:

- Die Erstellung des Prüfplans kann an den Prüfarzt übertragen werden bis auf die Regelungen, die die Organisation der Prüfung betreffen (z. B. Qualitätssicherung).
- Aufklärung und Einwilligung im konkreten Patientenfall obliegen allein dem Prüfarzt. Der Sponsor muss allerdings bei der Erstellung des Prüfplans die Notwendigkeit der Einwilligung des Patienten nach vorheriger Aufklärung vorsehen und auf das Vorhandensein entsprechender Dokumente (z. B. Patienteninformation) achten. Ferner schuldet er die Überwachung, dass tatsächlich nur aufgeklärte Patienten nach Einwilligung in die Studie eingeschlossen werden.
- Die Aufbewahrung des Prüfpräparates ist Sache des Prüfarztes. Der Sponsor schuldet aber die notwendigen Aufbewahrungshinweise und hat die ordnungsgemäße Aufbewahrung zu überwachen.
- Die sorgfältige Dokumentation und Aufzeichnung sowie Weitergabe der medizinischen Daten ist Aufgabe des Prüfarztes. Aber auch hier schuldet

der Sponsor im Rahmen des Monitorings eine Überwachung der ordnungsgemäßen Aufzeichnung.

- Der Prüfarzt ist an den Prüfplan, die GCP-Grundsätze und das sonstige Recht (z. B. AMG, GCP-V) gebunden. Aber auch hier schuldet der Sponsor eine Überwachung, dass diesen Anforderungen Rechnung getragen wird. Auch der Prüfplan muss diese Voraussetzungen berücksichtigen.
- Die medizinische Versorgung des einzelnen Patienten ist Aufgabe des Prüfarztes. Der Sponsor muss aber Vorkehrungen für eine Entblindung treffen und auch die vorläufigen Gefahrabwendungsmaßnahmen treffen. Ansonsten kann hier der Sponsor seiner Pflicht dadurch nachkommen, dass er im Vertrag regelt, dass das Wohl des Patienten stets an erster Stelle stehen müsse.
- Auch die Auswertung und die Publikation der Studienergebnisse kann auf den Prüfarzt übertragen werden. Allerdings schuldet der Sponsor nach der GCP-V die Vorlage des Abschlussberichtes an die Bundesoberbehörde.

7. Folgerungen für die Verantwortungsabgrenzung

Für das Zusammenspiel zwischen Prüfarzt und Sponsor ergibt sich somit, dass der Sponsor nur in beschränktem Maße Pflichten auf den Prüfarzt übertragen kann. Dem Prüfarzt würde hingegen die Durchführung von Studien deutlich leichter fallen, wenn sein Haftungsbereich gerade besonders klein ist. Dies kollidiert hingegen mit dem Interesse der Universität und der medizinischen Einrichtung, die Haftungsrisiken einzugrenzen. Daher erscheint folgende Struktur sinnvoll:

- (1) Die Universität richtet eine **Sponsor-GmbH** ein, bei der sie alleiniger Gesellschafter ist. Diese Sponsor-GmbH hat im wesentlichen die Aufgabe, in ihr die Sponsorverantwortung und insbesondere die Haftungsrisiken zu bündeln. Sie wird nur mit minimalem Personal ausgestattet, die es ihr erlaubt, die Aufgaben sachgerecht zu delegieren und die bei ihr verbleibende Restüberwachungspflicht zu erfüllen. Ferner benötigt sie juristischen Sachverstand, um die notwendigen Verträge bearbeiten zu können. Das Personal kann aus dem Universitätsbestand durch Nebentätigkeitsgenehmigungen oder durch Personalgestellung rekrutiert werden.
- (2) Diese Sponsor-GmbH überträgt die Studiendurchführung im Zuge eines einfachen Dienstvertrages auf eine KKS-GmbH, die dadurch praktisch die Funktion eines CRO erfüllt. Sie erbringt alle wesentlichen Dienstleistungen, ohne dadurch jedoch die Sponsorverantwortung tragen zu müssen. Im Bedarfsfalle kann die KKS-GmbH Teile der Aufgaben wiederum an Dritte subkontrahieren.
- (3) Die Sponsor-GmbH kommt im Hinblick auf die Auswahl ihrer Dienstleister (also insbesondere der KKS-AG) ihren Organisationspflichten nach, da sie eine verantwortliche Auswahl vornimmt (z. B. durch die Durchführung von Audits) und auch ihrer Überwachungspflicht genügt.

Dieses Konzept ist keineswegs zwingend und kann auch je nach den Bedürfnissen des Einzelfalls abgewandelt werden. Es weist aber die folgenden Vorteile auf:

- Sowohl Universität als auch Prüfarzt müssen im Rahmen von Therapieoptimierungsstudien nicht die Sponsorverantwortung übernehmen. Vielmehr werden diese Risiken in der Sponsor-GmbH gebündelt. Etwaige Haftungsängste der Universität und des Prüfarztes können dadurch abgebaut werden.
- Bei vorläufiger Bewertung führt die Einrichtung dieser Sponsor-GmbH nicht zu einer wesentlichen finanziellen und/oder organisatorischen Belastung der Universität, da die vorhandenen Ressourcen genutzt werden können.
- Die Universität bleibt über die Sponsor-GmbH und die Einbindung des KKS letztlich nach wie vor die wesentliche Schaltstelle für klinische Prüfungen.
- Durch die Konzentration der klinischen Prüfungen auf die Sponsor-GmbH und gegebenenfalls auf die KKS'en ist sichergestellt, dass sich für alle klinikumseigenen Studien eine professionelle Struktur entwickelt, die zwingend durch alle Prüfarzte genutzt werden muss.
- Die Sponsor-GmbH kann auch Geschäftsstellenfunktion für die Ethik-Kommission erfüllen und dadurch auch für die Universität die Aufgabe wahrnehmen, im Interesse der Universität die nicht wünschenswerten Vorhaben zu verhindern. Somit lagert die Universität in die Sponsor-GmbH einen Teil ihres Verantwortungsbereiches als Arbeitgeber aus.
- Auch wenn durch die Sponsor-GmbH die Haftungsgefahren gebündelt werden, ist die damit intendierte Haftungsbeschränkung nicht als eine Patientenbenachteiligung aufzufassen. Die Patienteninteressen an einer hinreichenden Entschädigung bei Schäden aus einer klinischen Prüfung werden in erster Linie durch die Probandenschutzversicherung nach § 40 AMG geschützt; sofern zusätzlich ein Verschulden der Ärzte hinzutritt, kommen ergänzend auch Schadensersatzansprüche in Betracht, die im Grundsatz von der Betriebshaftpflichtversicherung abgedeckt sein können (die Abdeckung hängt von dem abgeschlossenen Versicherungsvertrag ab, da dieser nicht zwangsläufig auch die Risiken aus klinischen Prüfungen mit umfassen muss). Dass also angesichts dieser Ausgangssituation und bei Berücksichtigung des bisherigen - positiven - Schadensverlaufes ernsthafte Haftungslücken zu Lasten des Patienten durch diese Haftungsbeschränkung durch die Sponsor-GmbH entstehen, ist unwahrscheinlich.

Diese Struktur weist aber auch einige Probleme auf, die nachfolgend kurz skizziert werden sollen:

- Die derzeitige Förderpraxis jedenfalls der DLR verlangte eine Gemeinnützigkeit des Sponsors. Es ist daher aus förderrechtlicher Sicht zu überprüfen, ob eine Sponsor-GmbH, deren alleiniger Gesellschafter die Universität ist, förderrechtliche Nachteile hat. Gegebenenfalls können die durch die

Inanspruchnahme einer gemeinnützigen Gesellschaftsform vermieden werden. Ebenfalls kommt in Betracht, dass durch eine einfache Änderung der Förderrichtlinien die DLR den geänderten Rahmenbedingungen Rechnung tragen kann, so dass die Sponsor-GmbH keinen förderrechtlichen Nachteilen ausgesetzt wäre.

- Ebenfalls ist kritisch zu prüfen, ob durch die Einschaltung der Sponsor-GmbH Ausschreibungspflichten entstehen, die sonst nicht bestehen würden. Vermutlich wird dies zumindest dann nicht der Fall sein, wenn alleiniger Gesellschafter der Sponsor-GmbH die Universität ist, da es sich dann um ein "Eigengeschäft" handelt.
- Nachhaltig ist darauf hinzuweisen, dass auch die Einrichtung einer Sponsor-GmbH nicht etwa alle Haftungsrisiken beseitigt. Auch das GmbH-Recht kennt die Möglichkeit der Durchgriffshaftung auf die Gesellschafter einer GmbH. Darüber hinaus kommt auch bei der fehlerhaften Studiendurchführung in Betracht, dass auch das handelnde Organ der GmbH persönlich haften muss, wenn selbst die Patientenschäden als eigenes Fehlverhalten und Verschulden zugerechnet werden können. Daher muss die Sponsor-GmbH personell auch soweit ausgestattet sein, dass sie ihren Organisationspflichten nachkommen kann (s. o.). Zu einer vollständigen Haftungsbefreiung kann somit auch die Einschaltung einer Sponsor-GmbH nicht führen.
- Die Einschaltung einer Sponsor-GmbH und damit einer eigenständigen juristischen Person führt dazu, dass ein vermehrter Vertragsaufwand entsteht, da dadurch frühere interne Prozesse zu externen Prozessen werden, die einer vertraglichen Grundlage bedürfen.
- Die zwingende Vorgabe einer Sponsor-GmbH führt dazu, dass die Forschungstätigkeit des Prüfarztes reglementiert wird, da er in organisatorischen Fragen nicht mehr die gleiche Freiheit wie früher genießt. Zwar erscheint die Sponsor-GmbH und die Einschaltung der KKS'en als wesentliche Hilfestellung für den Prüfarzt. Dieser kann naturgemäß aber diese organisatorische Hilfestellung auch ablehnen. Diese Freiheit wird ihm genommen, wenn die Sponsor-GmbH zwingend vorgegeben wird.

Als Alternative zu diesem Modell ist ohne weiteres denkbar, dass die Universität selbst weiterhin die Sponsorverantwortung übernimmt und die KKS'en sodann intern die Sponsoraufgaben erfüllen. Dabei handelt es sich nicht um die Übertragung der Sponsorverantwortung auf Dritte, da die KKS'en, soweit sie keine eigene Rechtsform besitzen, weiterhin Teil der Universität sind. Bei diesem Konstrukt sind sie daher nur die interne innerhalb der Universität zuständige Stelle für die Wahrnehmung der Sponsorverantwortung.

8. Folgerungen für die Vertragsgestaltung bei Zugrundelegung der Sponsor-GmbH

Wird eine Sponsor-GmbH vorgegeben, so erhöht dies zwangsläufig den Vertragsaufwand. Die Sponsor-GmbH muss sowohl mit den Prüfarzten als auch mit dem Dienstleister (also z. B. dem KKS) entsprechende Verträge abschließen, die die Haftungsverantwortung weitgehend in der Sponsor-GmbH bündeln.

Soll eine Studiengruppe tätig werden, die an mehreren Universitäten das Prüfvorhaben durchführen will, müssen daher mit den einzelnen Prüfzentren Verträge abgeschlossen werden. Ob dann mit dem einzelnen Prüfarzt oder mit der jeweiligen medizinischen Einrichtung, in der der Prüfarzt tätig ist, die Verträge abgeschlossen werden müssen, richtet sich nach den Regelungen der jeweiligen medizinischen Einrichtung. Es wird in solchen Fällen viel dafür sprechen, dass dann der Prüfarztvertrag zwischen der Sponsor-GmbH und den einzelnen Universitäten (bzw. deren Sponsor-GmbH's) abgeschlossen werden muss. Zwingend ist dies indes nicht.

Als Alternative kommt bei dieser Konstellation in Betracht, dass die Sponsor-GmbH nicht mit den einzelnen Prüfzentren kontrahiert, sondern lediglich ein Vertrag zwischen der Sponsor-GmbH und der Studiengruppe insgesamt geschlossen wird. Die Studiengruppe wird - soweit sie eine BGB-Gesellschaft darstellt - beispielsweise durch den Leiter der Studiengruppe vertreten. Dieser muss dann allerdings innerhalb seiner Studiengesellschaft (also der BGB-Gesellschaft) dafür sorgen, dass sich die einzelnen Mitglieder der Studiengruppe an den von ihm abgeschlossenen Vertrag halten. Im Innenverhältnis wird es daher entsprechende "Unterwerfungserklärungen" (oder "Beitrittserklärungen") geben müssen, die letztlich ebenfalls eine vertragliche Bindung darstellen.

Es wurde daher festgehalten, dass Vertragsmuster für die Beziehungen Sponsor zu Prüfarzt, Sponsor zu KKS und KKS zu Dritten erarbeitet werden sollen. Diese Vertragsmuster sollen einmal in der Form eines "Außenvertrages" und ferner in der Form einer "internen Verantwortungsabgrenzung" erarbeitet werden.

9. Datenschutz

Ebenfalls sind datenschutzrechtliche Fragen im Rahmen der klinischen Forschung diskutiert worden. Besondere Schwierigkeiten wirft daher das Konsiliararztmodell auf, wie es bei den Lymphom-Studien Anwendung findet.

Hier soll noch eine genauere Klärung nach Übermittlung des genauen Sachverhaltes stattfinden, insbesondere im Hinblick auf die Frage, ob die Datenübermittlung an den Konsiliararzt ebenfalls der Pseudonymisierungspflicht des § 40 AMG unterliegt.

Mit freundlichen Grüßen

C. Burgardt