

Dokumentation der 11. Sommertagung des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland am 11. und 12. Juni 2010 in Berlin, Haus der Bundesärztekammer

- 1** **Protokoll der 11. Sommertagung**
- 2** **J. P. Striebel: Die öffentlich-rechtlichen Ethik-Kommissionen in Deutschland. Ergebnisse der Umfrage zur Struktur, Ausstattung, Arbeitsweise und Umfang im Jahr 2009**

1 Protokoll der 11. Sommertagung des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland am 11. und 12. Juni 2010 in Berlin, Haus der Bundesärztekammer

Erster Teil der Sommertagung: Mitglieder und Gäste

Anwesenheitsliste einzusehen bei der Geschäftsstelle des Arbeitskreises.

11. Juni 2010, 14.00 bis 19.00 Uhr

12. Juni 2010, 09.00 bis 10.00 Uhr

1.1 Begrüßung und Tätigkeitsbericht

Herr Doppelfeld, Köln

Im Namen des Vorstandes begrüßt der Vorsitzende die Vertreterinnen und Vertreter der Mitgliedskommissionen. Da die nun beginnende Sommertagung vermutlich die auf absehbare Zeit letzte Veranstaltung des Arbeitskreises im Haus der Bundesärztekammer (BÄK) sein werde, dankt er ausdrücklich der BÄK und der von ihr verwalteten Hans-Neuffer-Stiftung für die logistische und finanzielle Unterstützung des Arbeitskreises seit dessen Gründung im Jahre 1983. Nach dem bekannten Beschluss vom 30.10.2009 habe die BÄK die Förderung des Arbeitskreises nicht eingeschränkt und ihre freiwillig übernommenen Verpflichtungen bis zum 30.06.2010 ungeschmälert erfüllt. Insbesondere erwähnt der Vorsitzende in diesem Zusammenhang den zuständigen Dezernenten in der Bundesärztekammer, Herrn Dipl. Volkswirt Raabe, der zusammen mit seinen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern im Rahmen seiner Kompetenz die Anliegen des Arbeitskreises gefördert habe.

Weiterhin begrüßt der Vorsitzende die anwesenden Repräsentanten der der Arbeit der Ethik-Kommissionen verbundenen Bundesministerien und Bundesoberbehörden, Herrn Ministerialrat Hoffmann, Frau Regierungsdirektorin Dr. Geisler und Frau Regierungsdirektorin Dr. Krüger (Bundesministeriums für Gesundheit), Frau Regierungsdirektorin Mittelstädt und Frau Regierungsdirektorin Schewior (Bundesministerium der Justiz), Frau Lerch (Robert-Koch-Institut) sowie Frau Dr. v. Mallinckrodt-Pape (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte). Herr Dr. Krafft (Paul-Ehrlich-Institut) werde erst am Samstagvormittag zu seinem Vortrag zur Sommertagung kommen, da er wie Herr Direktor und Prof. Dr. Sudhop (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) derzeit durch andere Verpflichtungen gebunden sei. Ebenfalls willkommen heißt der Vorsitzende Frau Assessorin Wirwohl als Vertreterin des Medizinischen Fakultätentages und Frau Dr. Jung vom Hessischen Ministerium für Arbeit, Familie und Gesundheit.

Auf Vorschlag aus dem Kreis der Mitglieder habe der Vorstand für die Sommertagung erneut das Thema „Nahrungsergänzungsmittel“ eingeplant. Der Vorsitzende begrüßt die beiden Referenten, Herrn Prof. Dr. Stehle und Herrn Priv. Doz. Dr. Gödicke und dankt ihnen für die Zusage. Das Thema werde den Blick öffnen auf den zunehmend wichtigen Forschungsbereich „Lebenswissenschaften“, mit dem sich der Arbeitskreis voraussichtlich bei der 28. Jahresversammlung unter dem Thema „Probenbanken“ beschäftigen werde.

Die Europäische Kommission – so der Vorsitzende weiter – arbeitet weiterhin intensiv an neuen Regelungen zur Harmonisierung und, wie zu hoffen sei, zur Verbesserung der klinischen Prüfungen von Arzneimittel. Daher habe der Vorstand dieses sehr wichtige Thema in das Programm der Sommertagung aufgenommen. Als Referentin begrüßt der Vorsitzende Frau Dr. Klingmann, die gegenwärtige Vorsitzende des European Forum for Good Clinical Practice. Die nicht immer spannungsfreien Beziehungen zwischen Arbeitskreis und European Forum for Good Clinical Practice hätten sich in den letzten Jahren so entwickelt, dass der

Vorsitzende gelegentlich *ad personam* zu dessen Veranstaltungen als Gastredner eingeladen werde. Erfreulicherweise sei Frau Dr. Klingmann ihrerseits nun der ersten Einladung des Arbeitskreises gefolgt. Abschließend begrüßt der Vorsitzende pauschal die Referentinnen und Referenten aus dem Kreis der Mitglieder des Arbeitskreises und dankt ihnen sehr herzlich für ihre Bereitschaft zur Mitarbeit.

In seinem Tätigkeitsbericht geht der Vorsitzende zunächst auf die Folgen des vom Vorstand der Bundesärztekammer am 30.10.2009 gefassten Beschlusses ein, die Finanzierung des Arbeitskreises zum 30.06.2010 einzustellen und ihm das Gastrecht zu entziehen. Der Vorstand des Arbeitskreises habe für seinen Vorschlag, den Arbeitskreis weiterzuführen und die Finanzierung aus Mitgliedsbeiträgen sicher zu stellen, bei der außerordentlichen Mitgliederversammlung am 27.02.2010 die einhellige Zustimmung der Mitgliedskommissionen gefunden. Dem Arbeitskreis gehörten derzeit alle Ethik-Kommissionen der Medizinischen Fakultäten sowie der Landesbehörden an. Acht Ethik-Kommissionen bei Landesärztekammern seien ebenfalls weiterhin Mitglieder, so dass der Arbeitskreis mehr als 4/5 aller öffentlich-rechtlichen Ethik-Kommissionen repräsentiere. Die interessierte Öffentlichkeit sei durch eine kurze Information auf der Homepage des Arbeitskreises auf das Ergebnis der außerordentlichen Mitgliederversammlung hingewiesen worden. Darüber hinaus wurde die Dokumentation der Versammlung interessierten Kreisen zugestellt.

Inzwischen – so der Vorsitzende weiter – habe er Gespräche mit maßgeblichen Mitgliedern des Vorstandes der BÄK geführt. Es bestehe wohl grundsätzliche Zustimmung zu dem Ziel, die einheitliche Vertretung aller Ethik-Kommissionen in Zukunft wieder herzustellen. Allerdings habe er bei den Gesprächen keinen Zweifel daran gelassen, dass Freiheit und Unabhängigkeit des Arbeitskreises nicht verhandelbar seien. Details könnten jetzt noch nicht angesprochen werden, aber einige der in den Gesprächen erwogenen Lösungen könnten dieser Bedingung entsprechen. Man habe ihm zugesichert, dass der Vorstand der BÄK sich baldmöglichst mit der Angelegenheit befassen wird.

Unter der erwähnten Prämisse Freiheit und Unabhängigkeit gut entwickelt hätten sich die Zusammenarbeit und der Informationsaustausch mit dem Medizinischen Fakultätentag (MFT). Der MFT werde in die mit der BÄK zu führenden Gespräche als Partner einbezogen. Der Vorsitzende weist darauf hin, dass er selbst dem 71. MFT am 03.06.2010 den Arbeitskreis in einem Vortrag vorgestellt habe.

Unter den Gesetzgebungsverfahren in den letzten 6 Monaten hätten insbesondere die Auswirkungen der Novelle des Medizinproduktegesetzes und der begleitenden Rechtsverordnungen die besondere Aufmerksamkeit des Arbeitskreises beansprucht. Herr Dr. Grass werde darüber in einem eigenen Referat berichten, das auch die Arbeit der von ihm geleiteten Task Force berücksichtige. Weiterhin plane die Bundesregierung eine weitere Novellierung des Arzneimittelgesetzes. Der kurzfristig vorgelegte Entwurf sehe die Einführung eines § 42b vor: „Veröffentlichung der Ergebnisse klinischer Prüfungen“. Die pharmazeutischen Unternehmer sollten verpflichtet werden, die Ergebnisse klinischer Prüfungen, ob günstig oder ungünstig, innerhalb vorgegebener Fristen öffentlich zugänglich zu machen. Mit dieser Vorschrift käme der Gesetzgeber auch der von den Ethik-Kommissionen vielfach geäußerten Forderung einer Veröffentlichung aller Forschungsergebnisse nach.

Das federführende Bundesministerium der Justiz habe neben vielen anderen Organisationen auch dem Arbeitskreis den Entwurf eines Führers für Mitglieder für Ethik-Kommissionen mit der Bitte um Stellungnahme zugeleitet. Die Arbeitsgruppe beim CDBI des Europarates, die diesen Text erarbeitet habe, werde vom Vorsitzenden des Arbeitskreises geleitet. Da sich für ihn somit ein „conflict of interest“ ergebe, habe er den stellvertretenden Vorsitzenden des Arbeitskreises, Herrn Prof. Hasford, gebeten, diese Stellungnahme zusammen mit den Mitgliedern des Arbeitskreises zu erarbeiten. Die sehr fundierte Stellungnahme sei pünktlich eingegangen, sie werde mit anderen Kommentaren aus der Bundesrepublik Deutschland und den übrigen Mitgliedstaaten des Europarates in die Überarbeitung des Tex-

tes einbezogen. Die Arbeitsgruppe werde sich bemühen, der Plenarversammlung des CDBI Anfang Dezember einen überarbeitenden Entwurf des Textes vorzulegen.

Am 18.03.2010 habe der Arbeitskreis auf Anregung von Frau Dr. Pfeilschifter sein erstes regionales Fortbildungsseminar in Heidelberg durchgeführt. Der Vorsitzende dankt Frau Dr. Pfeilschifter für die sorgfältige Vorbereitung und die gute Organisation der Veranstaltung, die gute Resonanz gefunden habe.

Weiterhin dankt der Vorsitzende den Vorsitzenden und Mitgliedern der Arbeitsgruppen. Die Resultate der Tätigkeit der Arbeitsgruppen würden, zum Teil beschlussreif, am Samstag zur Diskussion und gegebenenfalls zur Abstimmung gestellt. Es sei ohne Zweifel dem durchweg erreichten hohen Qualitätsniveau zu verdanken, dass die Empfehlungen und Vorschläge des Arbeitskreises eine beachtliche Anerkennung fänden.

Ausdrücklich dankt der Vorsitzende Herrn Prof. Striebel dafür, dass er die wohl zunehmend mühsamen jährlichen Umfragen durchführt. Diese Umfragen verdienten jede Unterstützung durch die Mitglieder. Die erhobenen Daten, die sonst keine Institution in der Bundesrepublik vorzuweisen habe, seien in einschlägigen Diskussionen ein weiterer gewichtiger Beleg für die Qualität der Arbeit der Ethik-Kommissionen und des Arbeitskreises.

Der Vorsitzende schließt seinen Bericht mit einem herzlichen Dank für die harmonische Zusammenarbeit mit allen Mitgliedskommissionen des Arbeitskreises. Er weist auf den Zusammenhalt hin, den die Mitglieder in einer für den Arbeitskreis kritischen Phase bewiesen haben, und bittet nachdrücklich darum, bei dieser Haltung zu bleiben.

1.2 Wirkungsnachweis von Nahrungsergänzungsmitteln durch Humanuntersuchungen

1.2.1 Wissenschaftliche Grundlagen

Herr Stehle, Bonn

Aktuelle Ernährungsforschung verfolgt das Ziel, die Bedeutung der Ernährung als Präventions- oder als Therapiemaßnahme zu verstehen und zu belegen. Die präventive Wirkung der Ernährung könnte in einer Verminderung der Häufigkeit degenerativer oder chronischer Erkrankungen durch eine ausgewogene/bilanzierte Kost oder im Ausgleich möglicher Nährstoffdefizite durch Nahrungsergänzungsmittel bestehen. In diesem Zusammenhang ist auch nach dem Nutzen einer hochdosierten Zufuhr von Nährstoffen zu fragen. Therapeutische Wirkung kann die Ernährung als bedarfsdeckende Ernährung bei einem pathophysiologisch veränderten Nährstoff- oder Energiebedarf oder durch den Einsatz spezifischer Lebens- oder Nahrungsergänzungsmittel zur Versorgung erkrankter Organe oder Zellen entfalten.

Für die Methodik der Ernährungsforschung gelten prinzipiell dieselben Evidenzkriterien wie für klinische Prüfungen, d.h. für überzeugende Wirksamkeitsnachweise sind aufwändig geplante, statistisch abgesicherte und sorgfältig durchgeführte randomisierte Interventionsstudien notwendig. Als Beispiel führt Herr Stehle eine zweiarmige, randomisierte Studie zur Prävention von Hypovitaminosen bei Patienten mit Wundheilungsstörungen an, die in Bonn gemeinsam vom dortigen Institut für Ernährungs- und Lebensmittelwissenschaften und von der Universitätsklinik und Poliklinik für Unfallchirurgie durchgeführt wurde. Primäres Ziel der Studie, das „Ernährungs-bezogen“ sein musste, war die mittels Nahrungsergänzungsmitteln zu erreichende Plasmakonzentration wichtiger Vitamine und Spurenelemente. Sekundäres Ziel war die Frage, ob die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln zu einem besseren Wundverschluss bei diesen Patienten beitragen kann. Die Planung und Durchführung dieser Studie hat gezeigt, dass sich die Forderung nach Evidenz in der Ernährungsfor-

schung nur bedingt erfüllen lässt. Die Störgrößen (Studienbedingungen) sind bei der Ernährung nur in begrenztem Umfang kontrollierbar, es herrscht in aller Regel keine Monokausalität, Langzeitstudien sind nur schwer möglich, und es fehlen (noch) validierte Biomarker. Hinzu kommt, dass wegen der notwendigen Abgrenzung zu den Arzneimitteln die Forschung nur an etablierten, kommerziell erhältlichen Produkten durchgeführt werden kann und dass für solche Untersuchungen kaum Geldgeber zur Verfügung stehen. Herr Stehle plädiert daher dafür, für die Bewertung von Lebensmitteln, Nahrungsergänzungsmitteln und isolierten Nährstoffen „abgeschwächte“ Evidenz-Kriterien festzulegen, solche Substanzen nicht als Arzneimittel einzuordnen und prinzipiell den Einsatz von Nahrungsergänzungsmitteln nur dann in Betracht zu ziehen, wenn ein Mangel tatsächlich nachgewiesen wurde.

1.2.2 Rechtliche Rahmenbedingungen

Herr Gödicke, Gießen

In Folge des gestiegenen Gesundheitsbewusstseins der Bevölkerung und des Wunsches nach gesundheitlicher Prävention werden mit so genannten Borderline-Produkten, zu denen auch Nahrungsergänzungsmittel gehören, sehr hohe Umsätze erzielt. Hauptprodukte sind Fischöl, Probiotika, Ginkgo, Echinacea und Knoblauch, mit denen EU-weit ca. 5 Mrd. Euro jährlich umgesetzt werden. Problematisch ist das geringe Informationsniveau über Nutzen und Risiken dieser Präparate. Für viele Substanzen ist eine positive Beeinflussung des menschlichen Stoffwechsels gar nicht belegt, hingegen sind zahlreiche Risiken dieser Produkte bekannt. Angesichts dieser Sachlage und im Anschluss an die so genannte Health-Claims-Verordnung ist mit einer Zunahme der Forschungsaktivität auf diesem Gebiet zu rechnen. Im Zusammenhang mit Humanstudien stellt sich die Frage nach der Abgrenzung von Arzneimitteln, Lebensmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln in besonderer Weise. Werden Nahrungsergänzungsmittel als Arzneimittel eingestuft, bedeutet dies eine schärfere Vormarktkontrolle und eine hohe Regeldichte von Humanuntersuchungen, die dann den §§ 40 ff. AMG unterliegen.

Gemäß Arzneimittelgesetz wird ein Stoff über seine Zweckbestimmung als Arzneimittel definiert (§ 2 Abs. 1 AMG: Heilung, Linderung oder Verhütung von Krankheiten, Beeinflussung physiologischer Funktionen). Bei der Entscheidung über unklare Sachverhalte spielt zudem die Unterscheidung von Funktionsarzneimitteln und Präsentationsarzneimitteln eine Rolle. Für Nahrungsergänzungsmittel gelten jedoch gemäß Nahrungsergänzungsmittelverordnung ähnliche Kriterien (§ 1 Abs. 1 NemV), um sie als Lebensmittel einzuordnen (ernährungsspezifische oder physiologische Wirkung, Darreichung in dosierter Form). Hilfreich sein könnte hingegen ein Abgrenzungsmodell des Europarates, demzufolge Nahrungsergänzungsmittel die Fähigkeit des (gesunden) Organismus zur Selbstregulierung unterstützen, optimieren oder aufrechterhalten, während Arzneimittel dann eingesetzt werden, wenn der (kranke) Organismus diese Fähigkeit verloren hat und diese wiederhergestellt werden muss.

Da die Abgrenzung letztlich unsicher ist, kann es bei Zweifelsfällen im Sinne der Gefahrenabwehr ratsam sein, Studien zur Erprobung von Borderline-Produkten als klinische Prüfungen von Arzneimitteln zu betrachten. Zur regulatorischen Bewältigung des komplexen Abgrenzungsproblems schlägt Herr Gödicke vor, die Entscheidungskompetenz über die Abgrenzung der zuständigen Bundesoberbehörde zu übertragen. Dies könnte durch eine Ergänzung von § 21 Abs. 4 AMG erfolgen.

Diskussion

In der regen Diskussion beider Vorträge werden Zweifel erhoben, ob die Formulierung eines „Ernährungs-bezogenen“ primären Zielkriteriums ausreicht, damit eine Studie zur Erprobung

von Nahrungsergänzungsmitteln nicht als klinische Prüfung im Sinne des Arzneimittelgesetzes anzusehen ist. Zustimmung findet Herrn Gödickes Vorschlag einer behördlichen Abgrenzungsentscheidung in Zweifelsfällen.

1.3 Konsultationsgruppe zu klinischen Prüfungen von Arzneimitteln

Herr Hasford, München

Die Konsultationsgruppe, an der sich Vertreterinnen und Vertreter des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte, des Robert-Koch-Instituts, des Paul-Ehrlich-Instituts, des Verbands der forschenden Arzneimittelindustrie (VFA), des Bundesverbands der pharmazeutischen Industrie und des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen beteiligen, hat sich am Vormittag der Sommertagung getroffen. Kritisiert wurde von den Vertretern der Industrie die Einrichtung einer Arbeitsgruppe zu Inhalten von Prüfer-Kursen oder GCP-Schulungen. Da die ärztliche Fortbildung in den Kompetenzbereich der Landesärztekammern falle, habe der Arbeitskreis keine Rechtsgrundlage für eine Normsetzung. Die Arbeitsgruppe wird diese Kritik mit VFA-Vertretern erörtern. Ein weiteres Thema war das von Bundesärztekammer und Arbeitskreis verabschiedete Papier zur Prüferqualifikation. Der VFA hat eine Stellungnahme an die BÄK übersandt, die BÄK hat eine Antwort angekündigt. In diesem Zusammenhang wurde von den Industrievertretern die Praxis einzelner Ethik-Kommissionen kritisiert, von Prüfern (nicht nur vom LKP, wie vom Gesetz gefordert) grundsätzlich eine zweijährige Erfahrung in der Durchführung klinischer Prüfung zu verlangen. Ebenfalls kritisiert wurde die vereinzelt anzutreffende Praxis, Listen über alle parallel laufenden Studien an den jeweiligen Prüfstellen anzufordern. Der Sponsor verfüge in aller Regel nicht über diese Informationen, die den Ethik-Kommissionen jedoch vorliegen müssten. Dabei ist jedoch zu beachten, dass Beginn und Ende einer klinischen Prüfung an einer einzelnen Prüfstelle nicht, nur teilweise oder verspätet mitgeteilt werden. Insofern besteht in begründeten Fällen die Möglichkeit, dass die Ethik-Kommission direkt beim Prüfer die Information über parallel laufende Studien abfragt. Weitere Themen der Konsultationsgruppe waren der Sachstand zur Ausarbeitung eines Mustertextes für die Patienteninformation bei pharmakogenetischen Untersuchungen sowie das Verhältnis von Arbeitskreis und Bundesärztekammer. Auf das nächste Treffen verschoben wurde das Gespräch über die Arzneimittel-Härtefall-Verordnung, über die SUSAR-Mitteilungspflicht und über eine geplante Veranstaltung des BfArM zum Umgang mit SUSARs.

1.4 Regelungen der EU für klinische Prüfungen von Arzneimitteln – aktuelle Entwicklungen

1.4.1 Sicht der Ethik-Kommissionen

Herr Hasford, München

Obwohl mit der Richtlinie 2001/20/EC, der Clinical Trials Directive (CTD), die Voraussetzung für eine effiziente Koordinierung und vereinfachte Durchführung klinischer Prüfungen geschaffen werden sollte, ist seit 2007 in der EU eine drastische Abnahme der Zahl klinischer Prüfungen (um 30-50%) zu verzeichnen. In der CTD finden sich bekanntermaßen auch zahl-

reiche Normen für die Arbeit der Ethik-Kommissionen, die in Deutschland in das novellierte Arzneimittelgesetz und in die GCP-Verordnung eingeflossen sind.

In einem öffentlichen Konsultationspapier wurden daher die Auswirkungen der CTD analysiert mit dem Ziel, mögliche Schwächen zu identifizieren und abzustellen. Die in diesem „public consultation paper“ dominierenden Kritikpunkte betreffen die mehrfache und divergierende Bewertung von klinischen Prüfungen durch Behörden (National Competent Authorities = NCAs) und Ethik-Kommissionen (EK). Insbesondere wird kritisiert, dass entgegen der Forderung der CTD nach einer einzigen EK-Bewertung pro Mitgliedsland (single opinion) in vielen Staaten noch an einem dezentralen System festgehalten wurde, sodass in der EU schätzungsweise 1.900 Ethik-Kommissionen (davon allein ca. 1.300 in Italien) arbeiten. Zusammen mit der in den Mitgliedsstaaten unterschiedlichen Abgrenzung der Aufgabenbereiche von NCAs und EK führt diese Sachlage zu einer erhöhten Komplexität der Genehmigungsverfahren, zu einer Kostensteigerung und möglicherweise zu einem Sicherheitsnachteil für die Teilnehmer an klinischen Prüfungen. Um dieser Problematik abzuweichen, denkt die Europäische Kommission darüber nach, einen „one-stop-shop“ hinsichtlich der Einreichung von Antragsdossiers für NCAs und EK einzuführen, die Vernetzung nationaler EK auf europäischer Ebene zu stärken und den jeweiligen Aufgabenbereich von NCAs und EK einheitlich festzulegen.

Bei der Kommentierung des Papiers durch Sponsoren, NCAs, EK, Patientenverbände und andere wurden die Kritikpunkte weitgehend bestätigt. Bei multinationalen Prüfungen wird vielfach die abweichende Bewertung durch die EK in den einzelnen Mitgliedsländern als besonders problematisch angesehen, da dadurch die Erstellung und Beibehaltung eines einheitlichen Prüfplans unmöglich wird. Die Forderung nach einer „single opinion“ für alle Mitgliedsländer hingegen lässt verschiedenartige kulturelle Prägungen, historische Erfahrungen, Qualitätsstandards und Gewohnheiten außer Acht. Zudem ist die EU nicht befugt, ethische Fragen in den Mitgliedsstaaten zu regeln. Massive Kritik an der CTD kam von den Patientenverbänden, die in der Richtlinie vornehmlich ein bürokratisches Hemmnis für die Durchführung patientenorientierter klinischer Forschung sehen.

Für die Zukunft zu erwarten sind u.a. die Etablierung des „one-stop-shop“ für die Antragseinreichung und eine einheitliche Abgrenzung des Aufgabenbereichs von NCA und EK. Mit der Einführung der „single opinion“ ist angesichts der bestehenden Unterschiede zwischen den EK der Mitgliedsländer nicht in naher Zukunft zu rechnen. Wenn die Ethik-Kommissionen auf europäischer Ebene ihr Interesse an einer kompetenten und unabhängigen ethischen Bewertung klinischer Prüfungen formulieren, sollten sie sowohl die Kritik der Patientenverbände als auch das Bemühen der Europäischen Kommission, die Durchführung klinischer Prüfungen von behindernden nationalstaatlichen Regelungen zu befreien, in ihrer Argumentation berücksichtigen.

1.4.2 Sicht des Sponsors

Frau Klingmann, Brüssel

Die neuen gesetzlichen Rahmenbedingung seit Umsetzung der Richtlinie 2001/20/EC, der Clinical Trials Directive (CTD), haben zwar für eine gewisse Harmonisierung der Genehmigungsverfahren für klinische Prüfungen in Europa gesorgt, sie haben aber auch die Durchführung insbesondere multinationaler klinischer Prüfungen erheblich erschwert. Die europäische klinische Forschung ist – so das Ergebnis zahlreicher Artikel und Berichte – durch die CTD nicht gestärkt, sondern geschwächt worden, ohne dass die Patientensicherheit gewonnen hat. Ausdruck dieser Problematik ist z.B. die abnehmende Tendenz bei der Gesamtzahl durchgeführter klinischer Prüfungen und die Verlängerung der mittleren Zeitspanne von der Fertig-

stellung des Prüfplans bis zum Einschluss des ersten Patienten (von 115 Tagen im Jahr 2003 auf 151 Tage im Jahr 2007).

Als Verbesserungsmöglichkeiten diskutiert werden Maßnahmen, die zu einer Reduktion der Komplexität des Genehmigungsprozesses von klinischen Prüfungen beitragen können. Dazu gehört etwa die Etablierung eines zentral gespeicherten Antragsdossiers, auf das die zuständigen Behörden (NCAs) und Ethik-Kommissionen (EK) zugreifen können. Für multinationale Studien könnte auch ein „Single CTA“, also ein einziger Antrag für alle Mitgliedsstaaten, erwogen werden. Wichtig wären auch eine Harmonisierung der von den EK geforderten Dokumentation und der Vorgehensweise bei der ethischen Bewertung von Studien sowie eindeutige Definitionen zentraler Begriffe und der von ihnen bezeichneten Sachverhalte („Prüfpräparat“, „Nicht-interventionelle Studie“, „Substantial Amendment“ etc.). Ebenfalls hilfreich wären eindeutige und einheitliche Regelungen zur Aufgabenverteilung zwischen NCAs und EK sowie der grundsätzliche Verzicht auf zusätzliche nationale Hürden bei der Genehmigung klinischer Prüfungen. Weitere Vereinfachungen könnten sich im Bereich der Sponsor-Verantwortlichkeiten ergeben, wenn die Gesetzgebung einen Risiko-adaptierten Ansatz bei den an einen Antrag zu stellenden administrativen Anforderungen verfolgen würde, wenn die Kosten für die Probandenversicherung bei akademischen Studien von der öffentlichen Hand oder den Krankenkassen übernommen würden oder wenn die SUSAR-Meldung durch eine einzige Eingabe in EudraVigilance erfolgen könnte. Jüngste Umfragen haben gezeigt, dass solche Maßnahmen Unterstützung sowohl bei akademischen als auch bei kommerziellen Sponsoren finden.

Die Umsetzung solcher Verbesserungsvorschläge setzt eine Modifikation der gesetzlichen Rahmenbedingungen voraus. Denkbar sind Änderungen der CTD selbst, die Verabschiedung einer Verordnung (Regulation) und/oder die Änderung der Guidance-/Guidelines-Dokumente. Am 30. März 2010 wurde von der EU-Kommission eine Revision der CTA-Guidance verabschiedet, deren Umsetzung in den meisten Ländern Änderungen der nationalen Gesetzgebung erlangen wird. Auch in Deutschland wären Modifikationen im AMG und in der GCP-Verordnung notwendig. Die neue Guidance sieht u.a. vor, dass Anträge nur noch auf elektronischem Weg eingereicht werden, dass in einem laufenden Genehmigungsverfahren noch Informationen nachgereicht werden können, dass die NCAs alle Dokumente (mit Ausnahme der Formulare zur Patienteninformation und Einwilligungserklärung) in englischer Sprache akzeptieren müssen und dass ein einheitliches Antragsdossier verwendet wird. Die zu diesem Dossier gehörenden Dokumente werden in der Guidance ausführlich beschrieben.

Offensichtlich ist die Europäische Kommission bemüht, effizientere Strukturen für die Durchführung klinischer Prüfungen in Europa ohne Verabschiedung einer Verordnung zu erreichen. Hingegen würden Industrie und akademische Sponsoren die Einführung einer Verordnung der bloßen Weiterführung der gegenwärtigen, als problematisch empfundenen Situation vorziehen. Die Frage, ob die Etablierung der so genannten „single opinion“ (eine Genehmigung/Bewertung für alle Mitgliedsstaaten) sinnvoll ist, lässt Frau Klingmann offen. Das deutsche System der Ethik-Kommissionen hat sich in ihren Augen bewährt.

Diskussion:

Folgende Aspekte werden angesprochen: Die abnehmende Tendenz bei der Zahl klinischer Prüfungen könnte auch einen Trend zu höherer Qualität bedeuten. Die Ursache für die zu erkennende zeitliche Verzögerung bis zum ersten Patienteneinschluss muss nicht zwingend in der Bearbeitungszeit der EK liegen, sondern kann auch mit der Arbeit des Sponsors zusammenhängen, etwa damit, wie lange er braucht, um die einmalige inhaltliche Nachforderung „abzuarbeiten“. Auch bei einem „one-stop-shop“ müssen die Patientendokumente (Information und Einwilligung) in der jeweiligen Nationalsprache hinterlegt werden, sodass diese Maßnahme nur teilweise zu einer Vereinfachung führen wird. Die „single opinion“ lässt den regionalen Bezug der EK außer Acht, der die sachgerechte Bewertung von Prüfstellen und Prüfe-

rinnen/Prüfern überhaupt erst ermöglicht. Die CTA-Guidance ist lediglich eine Interpretation der CTD durch die Europäische Kommission, sie hat keine Gesetzeskraft in Deutschland. In Frage gestellt wird auch die Aussage, dass die Patientensicherheit nicht gewonnen hätte. Bei vielen Studien kommt es zu Änderungen von Prüfplänen (Ein-, Ausschluss-, Abbruchkriterien), wodurch gerade die Sicherheit von Patienten erhöht wird.

1.5 Beratung von klinischen Prüfungen von Medizinprodukten durch die Ethik-Kommission – Auswirkungen der Novelle des MPG und der begleitenden Rechtsverordnungen

Herr Grass, Köln

Die rechtlichen Rahmenbedingungen für die Bewertung klinischer Prüfungen werden bestimmt durch die §§ 20 ff. MPG (seit dem 21.03.2010 in Kraft) und durch die Verordnungen MPKPV und DIMDIV (seit dem 13.05.2010 in Kraft) sowie durch die Richtlinien 90/385/EWG, 93/42/EWG (zuletzt geändert durch RL 2007/47/EG) und 98/79/EG. Grundsätzliche Neuerungen für die Ethik-Kommissionen bestehen darin, dass nun eine zustimmende Bewertung (anstelle einer bloßen Bewertung) gefordert wird, dass der Prüfungsbereich der Ethik-Kommissionen neu abgesteckt wurde, dass ein Beteiligungsprinzip von federführender und beteiligten Ethik-Kommissionen (analog zum AMG) eingeführt wurde, dass die Antragstellung (ebenfalls analog zum AMG) durch den Sponsor erfolgt und dass der Ethik-Kommission „begleitende Aufgaben“ (Widerruf der zustimmenden Bewertung unter bestimmten Bedingungen, Bewertung nachträglicher Änderungen) auferlegt wurden.

Die Antragstellung bei der federführenden und den beteiligten Ethik-Kommissionen sowie bei der Bundesoberbehörde erfolgt elektronisch über die vom DIMDI bereitgestellte Internet-basierte Plattform. Nachdem der Sponsor das Antragsformular und die erforderlichen Dokumente hochgeladen hat, werden die zuständige Behörde und die zuständigen Ethik-Kommissionen automatisch benachrichtigt. Problematisch ist, dass das Eingabesystem nicht zur Vollständigkeit zwingt, dass bislang keine Checkliste vorliegt, mit deren Hilfe die Antragsteller und Ethik-Kommissionen die Vollständigkeit des Antrages überprüfen können, und dass die formale Prüfung der eingereichten Dokumente zum Teil schon eine inhaltliche Befassung voraussetzt. Die Regelungen zu den von den Ethik-Kommissionen einzuhaltenden Fristen entsprechen weitgehend den Vorschriften, die für die Bewertung von Arzneimittelstudien gelten. Für die Bewertung monozentrischer klinischer Prüfungen nach dem MPG stehen der Ethik-Kommission 60 Tage nach Eingang der vollständigen Unterlagen (bei AMG-Studien 30 Tage) zur Verfügung.

Der Ethik-Kommission obliegt insbesondere die ethische und rechtliche Bewertung des Prüfplans sowie der erforderlichen Unterlagen (§ 22 Abs. 2 MPG in Verbindung mit § 20 Abs. 1 Satz 4 Nr. 1-4 und 7-9 MPG, § 20 Abs. 4-5 MPG, § 21 MPG). Die sicherheitsbiologische und sicherheitstechnische Prüfung gehört nicht zum Aufgabenbereich der Ethik-Kommission. Die Kriterien, nach denen die Ethik-Kommission bewerten soll, sind in § 5 Abs. 4 MPKPV aufgelistet, die Anforderungen an die Prüfer finden sich in § 9 MPKPV. Die Versagungsgründe sind in § 22 Abs. 3 MPG aufgelistet. Gemäß § 22b Abs. 5 MPG muss ein Widerruf der zustimmenden Bewertung erfolgen, wenn die Anforderungen an die Eignung des Prüfers und der Prüfstelle nicht mehr gegeben sind, wenn keine ordnungsgemäße Versicherung mehr besteht, wenn die Modalitäten der Auswahl der Prüfungsteilnehmer nicht mehr dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen, insbesondere wenn die klinische Prüfung ungeeignet ist, die Unbedenklichkeit, Leistung oder Wirkung des Medizinprodukts

nachzuweisen, oder wenn die Voraussetzungen zur Einbeziehung von Minderjährigen, Schwangeren oder Kranken nicht mehr gegeben sind.

Umstritten ist, ob die §§ 20 ff. MPG auch anwendbar sind bei nicht vom Hersteller initiierten Studien mit CE-zertifizierten Produkten. Hier wäre eine Klarstellung der Rechtslage durch eine Definition der klinischen Prüfung im Gesetz dringend erforderlich.

Diskussion:

Die bisherigen Erfahrungen mit dem Eingabesystem beim DIMDI haben gezeigt, dass die Antragsunterlagen weitgehend ungeordnet eingestellt werden, dass die formale Vollständigkeitsprüfung dadurch sehr schwierig ist und dass eine Checkliste (analog zu AMG-Anträgen) dringend benötigt wird.

1.6 Arbeitsgruppe „Versicherungsfragen“

Herr Racké, Bonn

Seit März 2010 sind neue Allgemeine Versicherungsbedingungen für klinische Prüfungen nach dem Medizinproduktegesetz in Kraft. Voraussetzung für den Versicherungsschutz sind die zustimmende Bewertung der zuständigen Ethik-Kommission und die Genehmigung durch die zuständige Bundesoberbehörde, falls die Studie nicht gemäß § 20 Abs. 1 Satz 2 von der Genehmigungspflicht befreit wurde. Die Bedingungen enthalten auch detaillierte Regelungen für die Rücknahme/den Widerruf der zustimmenden Bewertung/Genehmigung. Die Obliegenheiten für die Versicherten sehen die Anzeige einer studienbedingten Gesundheitsschädigung innerhalb von einer Woche vor. Todesfälle müssen sofort gemeldet werden.

Weiterhin wurde in der Arbeitsgruppe die Frage nach Wegeunfallversicherungen im Rahmen klinischer Prüfungen diskutiert. Laut einer Empfehlung des Arbeitskreises sollen Ethik-Kommissionen den Antragstellern den Abschluss einer Wegeunfallversicherung nahelegen, wenn der Prüfplan studienbedingte Wege zur Prüfstelle vorsieht. Neben der Höhe der Versicherungssumme ist auch nicht endgültig geklärt, ob ein Verzicht auf eine Wegeunfallversicherung durch den Sponsor akzeptiert werden kann oder ob das AMG und das MPG nicht die Deckung aller denkbaren studienbedingten Schädigungen und damit implizit den Abschluss einer solchen Versicherung fordern.

In der Aussprache wird auf das Problem der Jahres- oder Gruppenverträge hingewiesen, die eine Abschätzung schwierig machen, ob die konkrete Studie ausreichend versichert ist. Ein weiteres Problem ist die Deckelung der Gesamtversicherungssumme, deren Beurteilung eigentlich eine Risikoabschätzung seitens der Ethik-Kommission erfordert. Da in Ethik-Kommissionen in aller Regel keine Versicherungsmathematiker tätig sind, wird diese Aufgabe nur schwer zu leisten sein. Von der Versicherungswirtschaft wird das Risiko eines „Flächenschadens“ durch eine klinische Prüfung aufgrund der etablierten Institutionen zum „risk assessment“ (Bundesoberbehörde, Ethik-Kommissionen, DSMB) als gering eingestuft. Es besteht Konsens, dass für eine fundierte Diskussion dieser Fragen die Erfahrungen aus der Versicherungswirtschaft hinzugezogen werden müssten. Bei der nächsten Novelle des Arzneimittelgesetzes wird möglicherweise eine Risiko-adaptierte Versicherungspflicht bei klinischen Prüfungen eingeführt.

1.7 Überblick über die Freiwillige Harmonisierungsprozedur der Genehmigungsbehörden für multinationale klinische Prüfungen in Europa (VHP): Können auch Ethik-Kommissionen einbezogen werden?

Herr Krafft, Langen

Die Umsetzung der Richtlinie 2001/20/EC, der Clinical Trials Directive (CTD), hat zwar für eine gewisse Harmonisierung zentraler Antragsdokumente (IMPD, Prüfplan, IB, SmPCs) geführt, dennoch bestehen zwischen den verschiedenen Mitgliedsstaaten nach wie vor erhebliche Unterschiede bei der Bewertung der eingereichten Anträge, bei den Behandlungsstandards, bei den Bearbeitungszeiten und im Blick auf weitere einzureichende Dokumente, die aufgrund unterschiedlicher Interpretationen der einschlägigen Guidances gefordert werden. Bei multinationalen klinischen Prüfungen führen diese Unterschiede gelegentlich zu divergenten Bewertungen derselben Studie seitens der jeweils zuständigen nationalen Behörde (NCA). Mit der „Freiwilligen Harmonisierungsprozedur“ (Voluntary Harmonisation Procedure, VHP) wird innerhalb des bestehenden europäischen Rechtsrahmens versucht, solche Divergenzen zu vermeiden. Immerhin finden ca. 24% der klinischen Prüfungen in mehr als einem Mitgliedsstaat statt.

Kernpunkte der von der Clinical Trials Facilitation Group (CTFG) bei der HMA (EU Heads of Medicines Agencies) entwickelten und mittlerweile als Pilotprojekt angebotenen VHP sind der „one stop shop“ (ein elektronisches Antragsdossier wird an eine einzige Stelle versandt), die Beschränkung auf solche Dokumente, die Bestandteil jedes Antrages auf Genehmigung einer klinischen Prüfung sind (Prüfplan, IB, IMPD), verlässliche Fristen und eine einheitliche wissenschaftliche Diskussion über die eingereichten Unterlagen. Prinzipiell besteht die VHP in einer gemeinsamen Prüfung der zentralen Antragsunterlagen durch die beteiligten NCAs, bevor die vollständigen Genehmigungsanträge an die NCAs versandt werden.

Die VHP erfolgt in drei Phasen: In Phase 1 beantragt der Sponsor die Durchführung der VHP und reicht die entsprechenden Unterlagen zentral in elektronischer Form ein. In der Pilotphase sollen die Studien in mindestens drei Mitgliedsstaaten stattfinden. Innerhalb von fünf Tagen wird über die Durchführung der VHP entschieden und der Antragsteller entsprechend informiert. In Phase 2 werden die eingereichten Dokumente von den beteiligten NCAs geprüft. Bis zum Tag 30 wird eine gemeinsame Stellungnahme erarbeitet, die zustimmend sein, die aber auch „grounds for non-acceptance“ (GNA) oder „request for further information“ (RFI) beinhalten kann. Bei einer Zustimmung beginnt die Phase 3, die formal vollständige Beantragung auf Genehmigung der klinischen Prüfung bei den zuständigen NCAs. Falls Ablehnungsgründe oder Rückfragen formuliert wurden, hat der Antragsteller 10 Tage Zeit, diese zu beheben bzw. zu beantworten. Die überarbeiteten Dokumente werden bis zum Tag 60 erneut durch die an der VHP beteiligten NCAs geprüft. Falls die Probleme behoben sind, beginnt die Phase 3, anderenfalls wird der Antragsteller detailliert über die GNAs informiert. Bei einer Bewertungsdivergenz zwischen den unterschiedlichen NCAs wird dem Antragsteller mitgeteilt, welche NCAs bereit sind, dem Genehmigungsantrag stattzugeben und welche Punkte für die anderen NCAs ungeklärt sind. Nach einer mit Zustimmung abgeschlossenen VHP werden die bei den NCAs in Phase 3 gestellten vollständigen Genehmigungsanträge innerhalb von 10 Tagen entschieden. Für die Genehmigung von Substantial Amendments wurde mittlerweile ein in ähnlicher Weise harmonisiertes und beschleunigtes Verfahren etabliert.

Von März 2009 bis April 2010 sind 30 Anträge in diesem Verfahren bearbeitet worden. Es hat sich gezeigt, dass die Bearbeitungszeiten bei multinationalen Studien ganz erheblich verkürzt werden konnten. Es stellt sich die Frage, ob sich auch die federführenden Ethik-Kommissionen der jeweiligen Mitgliedsstaaten an der in dieser Weise durchgeführten Vorab-Bewertung von Protokoll, Prüferinformation etc. beteiligen können und sollen.

Diskussion:

Eine Beteiligung der Ethik-Kommissionen an einem solchen Verfahren wird überwiegend kritisch gesehen. Die Bewertung durch die Ethik-Kommission setzt die Prüfung national spezifischer Dokumente (z.B. der Patienteninformation und des Versicherungsnachweises) sowie die Beurteilung der Qualifikation der Prüfer und der Eignung der Prüfstellen voraus. Es ist daher fraglich, ob die Beteiligung der Ethik-Kommissionen an VHP tatsächlich zu einer Beschleunigung der Bewertungsentscheidung beitragen kann. Ein weiteres Problem besteht darin, dass Entscheidungen von Ethik-Kommissionen im mündlichen Verfahren getroffen werden. Eine Frist von 10 Tagen für die abschließende Bewertung in Phase 3 ist daher – je nach Sitzungsturnus – kaum einzuhalten. Einige Ethik-Kommissionen sehen jedoch die Möglichkeit, sich bei der Bearbeitung von zentralen Studiendokumenten (z.B. Prüfplan) an der VHP zu beteiligen. Dadurch könnte unter Umständen erreicht werden, dass eine multinationale Prüfung im EU-Binnenraum nach dem gleichen Prüfplan durchgeführt wird.

Zweiter Teil der Sommertagung: Mitglieder

Anwesenheitsliste einzusehen bei der Geschäftsstelle des Arbeitskreises.

12. Juni 2010, 10.00 bis 15.00 Uhr

1.8 Erfahrungsaustausch

Der Vorsitzende berichtet über Gespräche mit dem Präsidenten der Bundesärztekammer (BÄK), Prof. Dr. Jörg-Dietrich Hoppe, und mit dem Vorsitzenden der Ständigen Konferenz der Geschäftsführungen und Vorsitzenden der Ethik-Kommissionen der Landesärztekammern (STÄKO), Dr. Henning Friebel. Der Anlass für die Entscheidung des Vorstandes der BÄK, dem Arbeitskreis die materielle Unterstützung zu entziehen, war nach Darstellung des Präsidenten der BÄK die Einladung der Professoren Schlitt und Gutmann zur 27. Jahresversammlung. Eine weitere Ursachenanalyse sei in den Gesprächen nicht vorgenommen worden.

Insgesamt sei in den Gesprächen das Bemühen deutlich geworden, die Situation zu entspannen und nach Möglichkeit die einheitliche Vertretung der Ethik-Kommissionen wiederherzustellen. Laut Prof. Hoppe könne dies ohne Gesichtsverlust für die Beteiligten durch die Etablierung eines Gremiums „ohne Andockung“ an die BÄK geschehen, an dem sich gleichwohl die BÄK und der Medizinische Fakultätentag beteiligten. Dies mache eine Satzungsänderung der Arbeitskreises erforderlich. Als strukturelle Vorbilder hätten Prof. Hoppe und Dr. Friebel die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft oder die Zentrale Ethik-Kommission genannt. In nächster Zeit werde der Vorstand der BÄK erneut über die Sachlage beraten.

Der Vorsitzende betont, dass er die Gesprächsbereitschaft des Arbeitskreises signalisiert habe, sofern die Freiheit und Unabhängigkeit des Arbeitskreises nicht angetastet werden. Er zeigt sich hoffnungsvoll, dass die Scherben gekittet werden können.

Diskussion:

Aus dem Kreis der Mitglieder wird der Wunsch an den Vorstand herangetragen, Kontakt zu den ausgetretenen Kommissionen aufzunehmen und sie zu bitten, die den jeweiligen Austrittsbeschlüssen zugrundeliegenden Motive, z.B. auch Kritik an der Satzung des Arbeitskreises, zu formulieren. Der Vorsitzende entgegnet, dass dies aus Fairnessgründen nicht so einfach möglich sei, da er mit dem Vorsitzenden der STÄKO vereinbart habe, Schreiben an die jeweils „andere Seite“ zu unterlassen. Im Übrigen wird der vom Vorsitzenden berichtete Sachstand von den Mitgliedern zur Kenntnis genommen.

Erfahrungsaustausch (Fortsetzung)

Herr Wessler gibt einen Bericht zur Arzneimittel-Härtefall-Verordnung. Acht Ethik-Kommissionen hätten den übersandten Entwurf kommentiert. Auf dieser Grundlage sei die Stellungnahme des Arbeitskreises entstanden. Bei der Anhörung im Bundesministerium für Gesundheit sei keine Bereitschaft erkennbar gewesen, den Entwurf zu ändern und die Ethik-Kommissionen am Verfahren zu beteiligen. Bei den mit der Verordnung geregelten Compassionate-Use-Programmen dürfen keine Wirksamkeitsdaten generiert werden. Dies wird das BfArM im Rahmen einer Bekanntmachung festlegen.

Es wird nochmals darauf hingewiesen, dass bei multizentrischen klinischen Prüfungen nach dem Arzneimittelgesetz die federführende Ethik-Kommission die Vollständigkeit des Antra-

ges auch dann bestätigen sollte, wenn noch vereinzelt Unterlagen zu Prüferinnen/Prüfern und Prüfstellen fehlen. Um das Verfahren zu vereinfachen, sollten die beteiligten Ethik-Kommissionen die für die Beurteilung der Prüfstelle und der Prüferinnen/Prüfer fehlenden Unterlagen direkt beim Sponsor nachfordern. Der Mustertext für die Eingangsbestätigung durch die federführende Ethik-Kommission sieht daher auch einen entsprechenden Hinweis vor (Beschluss der 9. Sommertagung, Mustertext 01).

Im Zusammenhang mit den offensichtlich in zunehmender Häufigkeit eingereichten Anwendungsbeobachtungen und Registerstudien wird die Abgrenzung dieser Vorhaben zu klinischen Prüfungen gemäß § 4 Abs. 23 AMG diskutiert. Es besteht Konsens, dass der Begriff „Nicht-interventionelle Studie“ eng ausgelegt werden sollte. Das Problem wird bei der 28. Jahresversammlung im November 2010 erneut aufgegriffen.

Die DFG bittet die Ethik-Kommissionen, sich bei der Bewertung von Forschungsprojekten mit humanen Bioproben nicht auf die Beurteilung der Patienteninformation zu beschränken.

1.9 Arbeitsgruppe „Verfahrensweisen“

Frau Pfeilschifter, Heidelberg

Die Arbeitsgruppe Verfahrensweisen hat einen Beispielkatalog für bewertungspflichtige nachträgliche Änderungen gemäß § 10 Abs. 1 GCP-V erstellt (vgl. Anlage 1). Das Dokument wird nicht zur Beschlussfassung vorgelegt, sondern lediglich als Handreichung präsentiert und zur Diskussion gestellt. Kritisiert wird in der Aussprache, dass die Verlängerung der Studiendauer aufgrund schleppender Rekrutierung als „non-substantial“ eingestuft wurde. Hier sei dringend zu prüfen, ob die Probandenversicherung den längeren Zeitraum abdeckt. Ebenfalls in Frage gestellt wurde der in dem Papier skizzierte Umgang mit einer geänderten Investigator's Brochure, die nach Auffassung der Arbeitsgruppe für sich genommen noch keine bewertungspflichtige nachträgliche Änderung im Sinne von § 10 Abs. 1 GCP-V darstellt. Die Ethik-Kommission hat lediglich – so das Papier – zu prüfen, ob sich aus der geänderten IB Konsequenzen ergeben, die ein „substantial amendment“ durch den Sponsor nach sich ziehen müssen.

1.10 Arbeitsgruppe „Haushalt/Finanzen“

Herr Richter, Dessau

Der von der Arbeitsgruppe „Haushalt/Finanzen“ vorgelegte Entwurf einer „Ordnung zur Vergütung von Reisekosten für Mitglieder des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen“ (Anlage 2) wird lediglich zur Kenntnis genommen. Ein Beschluss muss durch die ordentliche Mitgliederversammlung im November 2010 erfolgen. Bis dahin werden die in dem Dokument enthaltenen Bestimmungen unter Vorbehalt angewendet.

1.11 Beirat für Grundsatzfragen

Herr Taupitz, Mannheim

Anhand eines der drei vom Beirat für Grundsatzfragen erarbeiteten Mustertexte wird die Formulierung zur Aufbewahrung und späteren Verwendung der Proben ausführlich diskutiert. Bei der abschließenden Abstimmung wird bei drei Gegenstimmen an der ursprünglichen Formulierung festgehalten. Der Vorschlag, weitere Untersuchungen an den gelagerten Proben jeweils der zuständigen Ethik-Kommission anzuzeigen, findet gleichfalls keine Zustimmung. Das vom Beirat vorgeschlagene Vorgehen (keine Anzeige bei der Ethik-Kommission) wird mit acht Gegenstimmen beschlossen. Die Beschlussfassung zu den Mustertexten wird auf die Mitgliederversammlung im November 2010 vertagt.

1.12 Arbeitsgruppe „Inhalt von Prüferkursen“

Herr Wessler, Mainz

In der Arbeitsgruppe sollen Empfehlungen zur Ausbildung von Prüfern und zur bundesweiten Harmonisierung der von den Ethik-Kommissionen bei der Bewertung angelegten Kriterien erarbeitet werden. Das zur Beratung vorgelegte Papier (Anlage 3) unterscheidet zwischen einem Basiskurs für Anfänger und einem Aufbaukurs für erfahrene Prüfer, definiert die Lernziele (ethisch angemessenes Handeln, rechtlich angemessenes Handeln, organisatorisch angemessenes Handeln Planen und Durchführen), und listet mögliche Inhalte solcher Kurse auf. Weiterhin wird zur Unterrichtsmethodik Stellung genommen.

In der lebhaften Aussprache wird diskutiert, ob der Schwerpunkt der Kurse auf den wissenschaftlichen Grundlagen klinischer Prüfungen oder auf den für die Durchführung notwendigen praktischen Fähigkeiten liegen soll. In diesem Zusammenhang wird auf die zeitliche Beschränkung der Kurse hingewiesen. Offen ist auch die Frage nach der Qualifikation der Studienverantwortlichen bei Forschungsvorhaben, die weder dem AMG noch dem MPG unterliegen. Weiterhin wird darauf hingewiesen, dass Prüferkurse für Ärztinnen/Ärzte eigentlich in die Fortbildungsprogramme der Landesärztekammern gehören und dass insofern eine gemeinsame Arbeitsgruppe von Arbeitskreis und Ständiger Konferenz sinnvoll wäre. Auf der anderen Seite können jedoch auch Nicht-Ärzte als Prüfer fungieren. Wie in dem Papier vorgeschlagen, wird der alleinige Online-Kurs von vielen Mitgliedern nicht als ausreichender Qualifikationsnachweis angesehen.

1.13 Arbeitsgruppe „Datenbanken“: Stand der elektronischen Antragstellung zur berufsrechtlichen Beratung

Herr Grass, Köln

Die Schwerpunkte der Arbeitsgruppe „Datenbanken“ lagen in den vergangenen Monaten auf der Weiterentwicklung der EKDocmap und auf der Zusammenarbeit mit dem DIMDI zur Erstellung der elektronischen Antragsformulare bei klinischen Prüfungen nach dem MPG. Die Version 2.0 der EKDocmap wird im Oktober 2010 freigegeben. Das Programm ist schneller geworden, außerdem wurden Funktionen vereinfacht und Schnittstellen zur DIMDI-Datenbank und zur Übernahme von Anträgen zu „freien Studien“, die über den Dienst „EK-

Service“ eingegeben werden, eingefügt. Die Datenbank ist mittlerweile bei einer Ethik-Kommission etabliert, bei einer weiteren befindet sich das System in der Einführungsphase, und bei zwei weiteren Kommissionen ist die Analyse vor der Einrichtung abgeschlossen. Für die Ethik-Kommissionen entstehen je nach Aufwand einmalige Kosten in der Einführungsphase, die nach einem kostenlosen Erstgespräch spezifiziert werden. Die Lizenzkosten belaufen sich danach auf 1.500 Euro/Jahr für einen Zeitraum von drei Jahren. Danach ist die Nutzung der Software kostenfrei. Es kann jedoch eine zusätzliche Servicevereinbarung geschlossen werden. Die Beratung, Einführung und Betreuung erfolgt durch die Firma b2r2 (Kontakt: service@b2r2.de). Diese Firma wird im August 2010 eine Website mit der Schnittstelle zur Antragstellung (Modul 2 / FIB) für alle Studienkategorien online stellen. Aufgaben der Arbeitsgruppe „Datenbanken“ für die kommenden Monate sind das Bereitstellen von Antragsformularen im Internet, der Kontakt zum DIMDI zur Verbesserung des Eingabesystems und die mit der elektronischen Archivierung verbundenen rechtlichen Fragen.

Köln und Halle, 3. November 2010

Prof. Dr. med. E. Doppelfeld

PD Dr. med. Jürgen Helm

Anlage 1**Arbeitsgruppe "Verfahrensweisen" (Stand: 14.05.2010)****Beispielkatalog für bewertungspflichtige nachträgliche Änderungen gemäß § 10 Abs. 1 GCP-V**Vorbemerkung:

In der folgenden Liste werden Sachverhalte aufgeführt, die als bewertungspflichtige nachträgliche Änderung gemäß §10 Abs. 1 Nr. 1-5 GCP-V („substantial amendment“) einzustufen sind. Sie soll Ethik-Kommissionen und Sponsoren die Entscheidung erleichtern, ob eine nachträgliche Änderung von der federführenden Kommission im Benehmen mit den beteiligten Kommissionen bewertet werden muss. Die Auflistung ist nicht abschließend. Um begründete Ergänzungsvorschläge wird gebeten.

Grundlage der Diskussion waren die GCP-V in der aktuellen Fassung sowie das EC-Guidance-Dokument ENTR/CT 1, Revision 2 vom 26.10.05 (Kap. 4.2 und Attachment 5).

§ 10 Abs. 1 GCP-V

„Änderungen einer von der zuständigen Bundesoberbehörde genehmigten oder von der zuständigen Ethik-Kommission zustimmend bewerteten klinischen Prüfung, die geeignet sind,

<p>1. sich auf die Sicherheit der betroffenen Personen auszuwirken</p>	<p>„substantial“ – signifikante* (vgl. RL 2001/20/EG) Änderungen wie beispielsweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein-/Ausschlusskriterien • Dosierung, Art der Applikation, Begleitmedikation • Häufigkeit von Kontrolluntersuchungen • zusätzliche invasive oder belastende Untersuchung • Abbruchkriterien für den Einzelfall und für die Gesamtstudie • Veränderung der individuellen Studiendauer <p>„non-substantial“</p> <ul style="list-style-type: none"> • eine zusätzliche (Telefon-)Visite ohne zusätzliche invasive oder belastende Maßnahmen • Verlängerung der Studiendauer wegen verzögerter Rekrutierung <p>*Anmerkung: In der GCP-V wird das Wort wesentlich nur in Ziff. 3 von § 10 Abs. 1 GCP-V verwendet. Es ist erwägenswert, diese Einschränkung in Richtlinien-konformer Auslegung vor die Klammer zu ziehen und eine Klarstellung der GPC-V in diesem Punkt anzuregen.</p>
<p>2. die Auslegung der wissenschaftlichen Dokumente, auf die die Prüfung gestützt wird, oder die wissenschaftliche Aussagekraft der Studienergebnisse zu beeinflussen</p>	<p>„substantial“ – signifikante* (vgl. RL 2001/20/EG) Änderungen wie beispielsweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endpunkte • Fallzahl • Auswertungsverfahren • Änderung der Investigator's Brochure, soweit die durch die Änderungen aufgenommenen Informationen nicht bereits gem. § 13 Abs. 2-4 GCP-V gemeldet wurden.
<p>3. die Art der Leitung oder Durchführung der Studie wesentlich zu verändern</p>	<p>Wesentliche Änderungen wie beispielsweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> • entscheidungsrelevante Änderungen in der Patienteninformation • LKP-Wechsel, Hauptprüferwechsel oder Wechsel des einzigen Prüfers • Sponsorwechsel • Rekrutierungsmaterial

	<ul style="list-style-type: none"> • Probandenversicherung • Prüferverträge <p><u>Amendments, die sich nur lokal auswirken, unterliegen nicht der vollständigen „Benehmensregel“ d.h. sind nur den betroffenen Kommissionen und der federführenden EK zuzuleiten, wie z.B.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wechsel HP oder Prüfer • Lokales Rekrutierungsmaterial <p>Genereller Vorschlag der AGVW zur Entbürokratisierung: Ausschließliche Befassung durch die federführende Ethikkommission bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sponsorwechsel • LKP-Wechsel • Probandenversicherung • Allgemeine Änderungen in Prüferverträgen • Wechsel der CRO <p><u>„non-substantial“, z.B.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verlängerung der Studiendauer wegen verzögerter Rekrutierung • Wechsel der Person des Monitors • Telefonnummern • Versicherungsnummer
<p><i>4 die Qualität oder Unbedenklichkeit der Prüfpräparate zu beeinträchtigen oder...</i></p>	<p><u>Änderungen in Bezug auf:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Herstellung • Lagerung • Haltbarkeit <p>etc.</p> <p>Dieser Punkt ist nur für die BOB relevant, soweit die Änderung ausschließlich das IMPD betrifft.</p>
<p><i>5. bei klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln, die aus gentechnisch veränderten Organismen bestehen oder diese enthalten, die Risikobewertung für die Gesundheit nicht betroffener Personen und die Umwelt zu verändern,</i></p>	<p>Dieser Punkt ist nur für die BOB relevant, soweit die Änderung ausschließlich Unterlagen in Bezug auf §7 Abs. 4 Ziffer 3 betrifft.</p>

darf der Sponsor nur vornehmen, wenn [...]“

Anmerkung zur IB:

Eine aktualisierte Prüferinformation („investigator's brochure“), die keine über die bereits gem. § 13 Abs. 2-4 GCP-V gemeldeten Ereignisse hinausgehenden Informationen zum Prüfpräparat beinhaltet, ist für sich genommen keine bewertungspflichtige nachträgliche Änderung im Sinne von § 10 Abs. 1 GCP-V. Sie ist der federführenden (bei monozentrischen Studien: zuständigen) Kommission zusammen mit einer Stellungnahme des Sponsors zur Information vorzulegen (s.a. § 13 Abs. 4 GCP-V); ggf. ist diese Stellungnahme nachzufordern (s. Musterbrief). Die Kommission sollte prüfen, ob aus der Aktualisierung der IB Konsequenzen gezogen werden müssen.

Fußnoten:

- Über Sinn und Zweck der „Benehmensregel“ kann an dieser Stelle nicht Stellung genommen werden.
- Änderungen in laufenden Bewertungsverfahren zum Erstantrag entsprechend § 42 Abs. 1 AMG fallen nicht unter § 10 GCP-V und werden an dieser Stelle nicht behandelt.

Anlage 2**Ordnung zur Vergütung von Reisekosten für Mitglieder
des Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen****1. Anspruch auf Reisekostenvergütung**

Anspruch auf Reisekostenvergütung haben Personen, die aufgrund ihrer Aufgabe im Vorstand oder Arbeitsgruppen des Arbeitskreises tätig werden.

Die Erstattung von Reisekosten ist schriftlich, möglichst unter Verwendung des Vordrucks in Anlage 1, unter Beifügung von Belegen beim Vorstandsvorsitzenden zu beantragen. Der Anspruch auf Reisekostenvergütung erlischt, sofern nicht innerhalb von 6 Monaten nach Ende der Reise die Vergütung beantragt wird.

2. Reisekostenvergütung

Die Erstattung von Reisekosten richtet sich nach den aktuell gültigen Bestimmungen des Bundesreisekostengesetzes.

3. Reisekostenvergütung an Referenten

Für die Erstattung von Reisekosten der Referenten zu Tagungen des Arbeitskreises gelten die Regelungen entsprechend.

Anlage 1**Reisekostenabrechnung - Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen**

Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen
z.H. des Vorsitzenden
Bachemer Straße 29 - 33
50931 Köln

Reisekostenabrechnung**1. Allgemeine Angaben**

Name, Vorname des Antragstellers

Anschrift des Antragstellers (Ort, Straße)

Konto-Nr.: Geldinstitut: BLZ:

Reisebeginn Datum/Ort/Uhrzeit

Reiseende Datum/Ort/Uhrzeit

Reiseziel

Anlass der Reise

2. Fahrtkosten (§§ 4 u. 5 Bundesreisekostengesetz / BRKG)

Öffentliche Verkehrsmittel (Einzelnachweise erforderlich) Betrag in €

Privat PKW (Hin und Rückfahrt) _____ km X 0,30 € / km = Betrag in €

3. Verpflegungsmehraufwand (§ 6 BRKG)

Dauer der Reise	Tage	€/ Tag	Betrag in €
mehr als 24 h		24,00	
mehr als 14 h		12,00	
mehr als 8 h		6,00	

Betrag in €

4. Übernachtungskosten (§ 7 BRKG)

Für _____ Nächte (Anzahl) (Bitte Belege beifügen.) Betrag in €

5. Reisenebenkosten (§ 10 BRKG)

Bitte Belege für Reisenebenkosten beifügen. Betrag in €

Beantragt:

Genehmigt:

 Datum Unterschrift des Antragstellers / der Antragstellerin

 Datum Unterschrift des Vorsitzenden / der Vorsitzenden

Anlage 3**Beratungsvorlage!**

Entwurf:
Inhalte von Prüferkursen
(Klinische Prüfungen von Arzneimitteln)
Empfehlung des Arbeitskreises der Med. Ethik-Kommissionen
(Stand 06-04-2010)

1. Vorbemerkung¹

Mit Inkrafttreten der 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes (AMG) und der Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-V) im August 2004 sind die Ethik-Kommissionen verpflichtet, die Qualifikation der Prüfer in ihrem Zuständigkeitsbereich zu prüfen und zu bewerten. Die Anforderungen, die dabei von den Ethik-Kommissionen zu beachten sind, wurden in einer gemeinsamen Stellungnahme der BÄK und des Arbeitskreises publiziert (siehe Literatur 1). AMG (§ 40 Abs. 1 Nr. 5), GCP-V (§ 7 Abs. 3 Nr. 6) sowie ICH-GCP verlangen eine angemessene Qualifikation der Prüfer, es wird jedoch an keiner Stelle definiert, wie die Qualifikation zu erwerben und gegenüber der EK nachgewiesen werden kann.

¹ Mit den in diesen Empfehlungen verwendeten Personen- und Tätigkeitsbezeichnungen sind, auch wenn sie aus Gründen der besseren Lesbarkeit nur in einer Form auftreten, gleichwertig beide Geschlechter gemeint.

Der Nachweis ausreichender Kenntnisse und Fertigkeiten als Prüfer über die fachliche Qualifikation hinaus (siehe 4.2 der oben genannten Publikation) wird üblicherweise durch die Teilnahmebescheinigung an einem Prüferkurs erbracht. Welche Inhalte einem solchen Prüferkurs zugrunde liegen sollen, wird in der vorliegenden Empfehlung beschrieben. Ergänzend zu den Inhalten werden auch Aspekte der praktischen Durchführung angesprochen. Dies erleichtert die Vorbereitung der Antragsteller und erhöht die Transparenz der Bewertungskriterien von Ethik-Kommissionen.

Naturgemäß ist von einem heterogenen Erfahrungs- und Kenntnisstand der beantragten Prüfer auszugehen. Unter "Anfänger" werden im Folgenden Personen verstanden, die bisher noch keine Erfahrung in der Durchführung von klinischen Prüfungen von Arzneimitteln nachweisen können, d.h. sich zum ersten Mal als Prüfer an einer klinischen Prüfung beteiligen wollen. Als "erfahrene Prüfer" gelten solche Personen, die bereits als Prüfer zustimmend bewertet wurden und klinische Prüfungen durchgeführt haben.

2. Basiskurs

Ein Basiskurs ("Prüferkurs für Anfänger") soll die notwendigen Kenntnisse und Fertigkeiten vermitteln, die ein angehender Prüfer benötigt, um prüferkritische Maßnahmen (Auflistung von Beispielen siehe Literatur 1) durchführen zu können. AMG und GCP-V unterscheiden nicht zwischen Prüfer und "Subprüfer" (Nebenprüfer, Zweitprüfer). Damit muss grundsätzlich jeder Prüfer alle relevanten Maßnahmen und Entscheidungen eigenverantwortlich treffen können, unabhängig davon, ob er als einziger Prüfer oder in einem Team mit mehreren Prüfern tätig ist. Die nachfolgende Liste führt relevante Lernziele auf, um die notwendigen Schlüsselkompetenzen zu erwerben. Der Lernzielkatalog orientiert sich daran, dass ein möglichst großes Spektrum von klinischen Prüfungen (AMG) erfasst wird. Dabei gilt zu beachten, dass unterschiedliche inhaltliche und zeitliche Rahmenbedingungen möglich sind, um den konkreten Anforderungen der geplanten Studienteilnahme zu entsprechen.

Lernziele:

- 1) Ethisch angemessenes Handeln
- 2) Rechtlich angemessenes Handeln
- 3) Organisatorisch angemessenes Planen und Durchführen

Zu diesen drei Säulen müssen Inhalte vermittelt und Fertigkeiten erworben werden, die gewährleisten, *"dass die Rechte, die Sicherheit und das Wohlergehen der Teilnehmer an klinischen Prüfungen geschützt werden, und dass die Ergebnisse der klinischen Prüfung glaubwürdig sind"* (Artikel 1 der Richtlinie 2001/20/EG).

Inhalte

- 1) RELEVANTE BEGRIFFE (z.B. Klinische Prüfung, nicht-interventionelle klinische Prüfung)
- 2) ETHISCHE GRUNDLAGEN (z.B. Deklaration des Weltärztebundes, Berufsordnung, Universalisierungsregel)
- 3) RECHTLICHE GRUNDLAGEN (z.B. einschlägige Paragraphen von AMG, GCP-V, Datenschutz, GCP-ICH Leitlinie, MPG, StrlSchV und RöV)
- 4) ARZNEIMITTELENTWICKLUNG (Phase 1 - 4)
- 5) PLANUNG einer KLINISCHEN PRÜFUNG
 - a) relevante Unterlagen (I.B., Prüfplan, Probanden-/Patienteninformation und Einwilligungserklärung, CRF, Tagebücher, Studienausweis, Rekrutierungsmaterial, Prüfervertrag, Sicherheitsberichte, Trial Master File)
 - b) Verantwortlichkeiten (Sponsor, CRO, Prüfer)
 - c) Genehmigung, Bewertung und Anzeige (BOB, Ethik-Kommission, Landesbehörde)
 - d) Besonderheiten (z.B. Minderjährige, Nicht-Einwilligungsfähige)
 - e) Geeignetheit der Prüfstelle/Qualifikation der Prüfer (Personal, Infrastruktur; Prestudy-Visit, Kommunikationswege)
 - f) biometrische Grundbegriffe im Prüfplan
 - g) Begleitforschung (z.B. Biomaterialien, genetische Untersuchungen)
- 6) DURCHFÜHRUNG einer KLINISCHEN PRÜFUNG
 - a) Studieninitiierung (Schulung, Delegation von Aufgaben, Lagerung und Ausgabe der Studienmedikation, Rekrutierungsstrategien, Randomisierungstechniken)
 - b) Informierte Einwilligung, Beachtung der Einwilligungsfähigkeit
 - c) Sicherheit der Studienteilnehmer (Antikonzeption, Überwachung, Meldepflichten [AE, SAE, SAR, SUSAR], DSMB, Probandenversicherung, Entblindung)
 - d) Datenmanagement (Dokumentation, Querries, Korrekturen, Archivierung)
 - e) Monitoring, Audit, Inspektion
 - f) Nachträgliche Änderungen
 - g) Fehlermanagement
 - h) Studienergebnisse (Interpretation, Abschlussbericht, Publikation)

Praktische Durchführung und Qualitätsaspekte

Die genannten Inhalte sind durch Diskussion, interaktiven Erfahrungsaustausch und praktische Übungen mittels Kleingruppenunterricht zu vertiefen; abschließend sollte eine Erfolgskontrolle durchgeführt werden. Entsprechende Kenntnisse und Fertigkeiten können in einem Zeitraum von 1½ bis 2 Tagen (analog ca. 16 Fortbildungspunkte) vermittelt und erworben werden. Kenntnisse über Grundlagen können zur Vorbereitung des Kurses auch durch Selbststudium erworben werden (z.B. Online Kurs, "Blended Learning"; auf die Qualitätsmerkmale für gutes E-Learning wird hingewiesen; Literatur 2). Ablauf und Dauer des Basis-

kurses sollen dieser Vorbereitung entsprechend angepasst werden. Bei der Erfolgskontrolle muss dann sichergestellt sein, dass auch Inhalte des Selbststudiums abgefragt werden.

Bei der Planung der Kurse sind die räumlichen und technischen Voraussetzungen zu beachten, so dass z.B. Kleingruppenunterricht oder praktische Übungen auch mit nur 4 - 6 Teilnehmern realisiert werden können. Die Teilnehmer sollten während der gesamten Veranstaltung von einem Ansprechpartner betreut werden. Eine angemessene Qualifikation der Dozenten (Kenntnisse und eigene, langjährige Erfahrungen) ist unabdingbare Voraussetzung für einen interaktiven Kenntniserwerb. Eine abschließende Evaluation des angebotenen Kurses durch die Teilnehmer sollte regelhaft vorgenommen werden. Die Veranstaltungen sollen von der zuständigen Ärztekammer zertifiziert sein.

3. Kurs für erfahrene Prüfer

Entsprechend GCP-Richtlinie 2005/28/EK (Artikel 2 Abs. 2 und 4) muss jede an der klinischen Prüfung beteiligte Person durch Aus- und Weiterbildung sowie berufliche Erfahrung qualifiziert sein; ferner haben Prüfer bei der Einleitung und Durchführung alle einschlägigen Leitlinien zu berücksichtigen. Analog setzt ICH-GCP (4.1.1, 5.6.1) eine durch Unterricht, Schulung und Erfahrung erworbene Qualifikation voraus. Insofern muss sich auch ein erfahrener Prüfer regelmäßig fortbilden. Häufigkeit, Inhalt, Dauer und Ablauf werden dabei von den jeweiligen Vorerfahrungen, dem Anforderungsprofil der klinischen Prüfung sowie von ggf. vorliegenden Novellierungen auf der regulatorischen Seite bestimmt. Die nachfolgende Auflistung beschreibt mögliche Kursinhalte:

- 1) Aktuelle Änderungen auf regulatorischer Seite (national, international)
- 2) Meldepflichten
- 3) Qualitätsmanagement
- 4) Sicherheit von Studienteilnehmern
- 5) Schwerpunktthemen (z.B. Aufklärung und Einholung der informierten Einwilligung, Entblindung, Forschung an/mit Nicht-Einwilligungsfähigen, Probandenversicherung, Prüfervertrag, Prüferhonorierung, "first-in-man"-Studien mit erhöhten Risiko, Begleitforschung, Fehlverhalten, Forschungsethik)

Die bereits unter Punkt 2 dargestellten Qualitätsaspekte müssen auch für diesen Kurs gewährleistet sein, wobei Diskussion und Erfahrungsaustausch besonders wichtig sind.

Literatur

- 1) Bekanntmachungen Bundesärztekammer: Empfehlungen zur Bewertung der Qualifikation von Prüfern und der Geeignetheit von Prüfstellen durch Ethik-Kommissionen

bei klinischen Prüfungen nach dem AMG. Deutsches Ärzteblatt, Jg. 107, Heft 1-2, A48 – 51

- 2) Ärztliche Fortbildung im Internet: Kriterien für gutes E-Learning, Deutsches Ärzteblatt, Jg. 107, Heft 10, C365-366

2 Die öffentlich-rechtlichen Ethik-Kommissionen in Deutschland. Ergebnisse der Umfrage zur Struktur, Ausstattung, Arbeitsweise und Umfang im Jahr 2009²

von J. P. Striebel, Mannheim

Der Vorstand des Arbeitskreises medizinischer Ethik-Kommissionen (EK) unter dem Vorsitz von Herrn Prof. Dr. med. E. Doppelfeld veranlasst seit 1999 jährlich eine Mitgliederbefragung anhand eines aktuell angepassten Fragebogens zu den relevanten Daten der Arbeit der Kommissionen. Die Umfrage für das Jahr 2009 sollte erneut ermitteln, wie sich die Anzahl und Art der Studienanträge entwickelt haben, da nach der 12. AMG Novelle zunächst ein deutlicher Rückgang im Antragsvolumen zu verzeichnen war.

Zum Ende des Berichtsjahres 2009 wurden die durch Detailfragen ergänzten Fragebögen an 53 öffentlich-rechtliche Ethik-Kommissionen in Deutschland verschickt und erstmalig nur eine Rücklaufquote von 79% erzielt. Im Vergleich zu 2008 hatten 7 Kommissionen die Mitgliedschaft im Arbeitskreis zumindest vorläufig aufgekündigt und 5 Kommissionen konnten die Umfrage 2009 trotz mehrfacher Nachfrage aus innerbetrieblichen Gründen nicht beantworten. Die zugrunde liegenden Ergebnisse der Umfrage 2009 beziehen sich daher auf maximal 41 der beteiligten 45 öffentlich-rechtlichen Ethik-Kommissionen in Deutschland, die Mitglieder im Arbeitskreis geblieben sind.

2.1 Struktur

Die 45 EK's verteilten sich 2009 auf 32 Kommissionen, die Universitäten bzw. den Medizinischen Fakultäten zugeordnet waren, 10 Kommissionen waren bei den Landesärztekammern (LÄK) und 3 Kommissionen, die bei den Landesregierungen in Berlin, Sachsen-Anhalt und Bremen angesiedelt Eingeschränkte Zuständigkeiten bezüglich AMG- / MPG-Anträgen und freien Studien bestanden bei der EK-Charité Berlin, den Landesärztekammern Berlin, Bremen, Sachsen-Anhalt und bei den Kommissionen der Landesregierungen.

Die 45 EK's hatten 2009 zwischen 7 und 56 Mitgliedern je nach Zuständigkeit. Der Durchschnitt lag bei 22,3 gewählten Mitgliedern und Stellvertretern. Der Anteil weiblicher Kommissionsmitglieder lag bei 22 %. Die Zahl an Vorsitzenden/Kommission (Mittelwert 2,7, Maximalwert 12) ergibt sich aus den Stellvertretern und Unterkommissionen einzelner EK's zur Bewältigung überdurchschnittlich hoher Antragszahlen. Die einzelnen Kommissionen setzen sich entsprechend deren Satzungen aus Medizinern der operativen und konservativen Medizin, aus Juristen, Pharmakologen, Biometrikern, Naturwissenschaftlern, Theologen, Ethikern, Medizingenieuren sowie Vertretern des Pflegedienstes, der Studenten, der Bürgerschaft bzw. aus Laien zusammen. Alle Kommissionen verfügen über eine Satzung oder Geschäftsordnung. Einige Kommissionen hatten keine eigene Gebührenordnung für die Tätigkeit der Ethikkommission, sondern diese in übergeordneten Satzungen oder Geschäftsordnungen verankert. Jede Kommission bediente sich im Mittel 1,7mal zusätzlich sachverständiger externer Gutachter, hielt im Mittel 8,9mal Quoren ab und führte durchschnittlich 15,4 Sitzungstermine im Berichtsjahr durch.

² Vorgetragen auf der Sommertagung des Arbeitskreises am 12. Juni 2010 in Berlin.

2.2 Ausstattung der EK

Die personelle Ausstattung und das Raumangebot der Geschäftsstellen hat sich 2009 im Vergleich zum Vorjahr nicht wesentlich geändert und erscheint im Mittel jetzt ausreichend zu sein. Die Finanzierung der einzelnen Kommissionen ist unterschiedlich und orientiert sich auch an der Trägerschaft. 54% der Kommissionen geben an, die Kosten der Geschäftsstelle über die erhobenen Gebühren selbst zu finanzieren, 13% werden durch den Träger finanziert und 33 % haben eine gemischte Finanzierung.

2.3 Arbeitsumfang

Der Arbeitsumfang der 45 Kommissionen des Arbeitskreises ist auf der Grundlage eines unterschiedlichen Antragsvolumens außerordentlich verschieden (Abb. 1). Das eingegangene Antragsvolumen lag 2009 bei Angaben von 41 Kommissionen insgesamt bei 13.843 Anträgen, im Mittel bedeutet dies 337 Anträge pro Kommission. Der Medianwert lag bei 294 Anträgen. Die Gründe für die Unterschiede zwischen den einzelnen EK sind in den unterschiedlich großen Zuständigkeitsbereichen und in der Nähe zu universitären Forschungszentren zu sehen. Von den im Berichtsjahr 2009 gestellten Anträgen wurden 99% abgeschlossen. Die Quote mit endgültig ablehnendem Votum wurde mit 0,4 % ermittelt. Die Quote der vorzeitig zurückgezogenen Anträge lag bei 2,3 %. Innerhalb der einzelnen Kommissionen variierte die Zahl der endgültig abgelehnten Anträge zwischen minimal 0 und maximal 8 Anträgen.

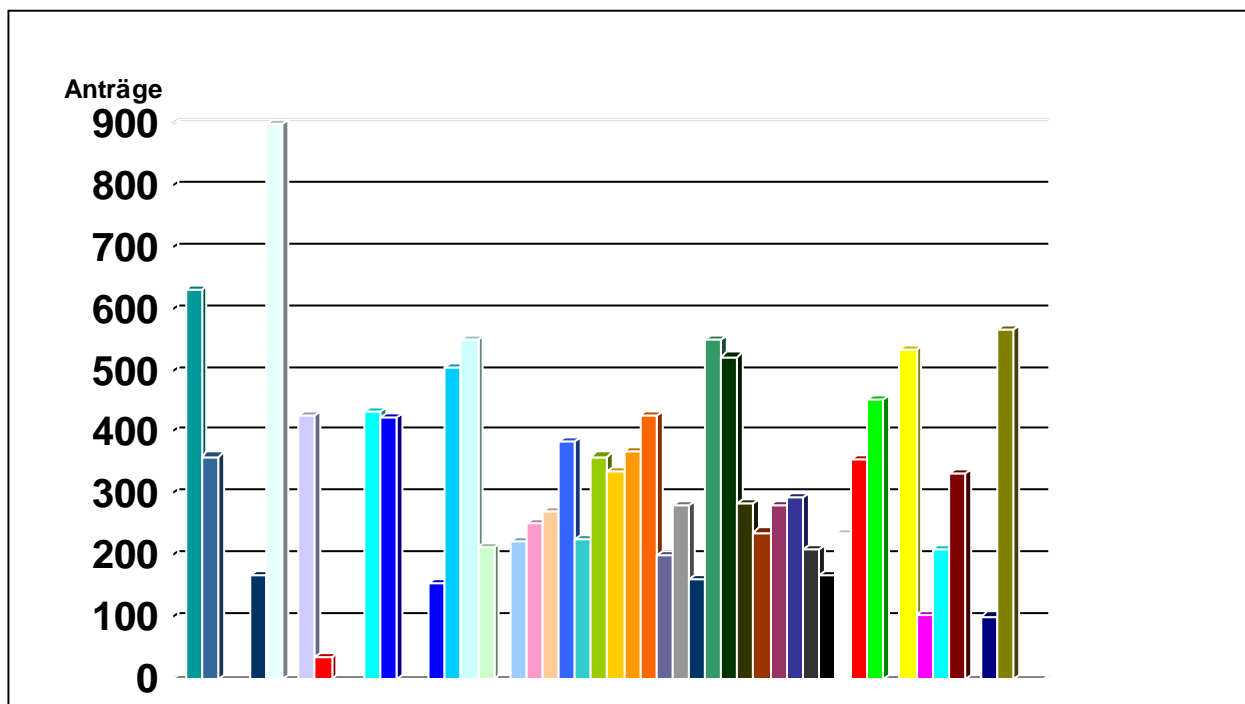


Abb. 1

Gemeldetes Antragsaufkommen von 41 Ethik-Kommissionen im Jahr 2009. Das gemeldete Antragsvolumen lag bei 13.843, der Mittelwert betrug 337 Anträge pro Kommission, der Medianwert lag bei 294 Anträgen/EK. Die leeren Säulen entsprechen den EK, die seit Ende 2009 nicht mehr im Arbeitskreis vertreten waren bzw. denen, die die Umfrage nicht beantwortet hatten.

Einen erheblichen Anteil am Arbeitsumfang machten 2009 die sogenannten freien-Studien (nicht-AMG bzw. nicht MPG-Studien) mit ca. 52%, gefolgt von AMG-Anträgen mit 44% und MPG-Anträgen mit nur 4% aus (Tab. 1). Hinzu kommt bei multizentrischen Studien die An-

zahl beteiligter Prüfzentren mit den dazugehörigen beteiligten Ethik-Kommissionen. Im Durchschnitt beinhaltet eine multizentrische AMG-Studie 7,3 weitere Zentren. Dies kann aber erheblich variieren, wie der Maximalwert aus 2009 mit bis zu 18 beteiligten Zentren zeigte. Auf Grund der in der GCP-Verordnung vorgeschriebenen Berichtspflichten nimmt der Arbeitsumfang einer einzelnen AMG-Studie mit der Zahl der beteiligten Prüfzentren erheblich zu.

Tab. 1

Gemeldetes Antragsaufkommen (13.694) von 41 Ethik-Kommissionen im Jahr 2009. Die Summe aus AMG, MPG und anderen Anträgen ergeben 11.819 Anträge. Das errechnete Defizit an Meldungen beläuft sich damit auf 1.875 Anträge (~14%). Hochgerechnet auf 52 Ethik-Kommissionen würden sich bei einem Mittelwert von 337 Anträgen/EK rechnerisch 17.524 Anträge ergeben. Dies entspräche einer Steigerung von 8,6% gegenüber dem Berichtsjahr 2008.

	2009 n:41	2008 n:52	2007 n:52	2006 n:52
Gemeldete Anträge	13.694	16.136	14.003	14.528
AMG alle	5.148	7.169	7.569	7.963
federführend - AMG	685	875	922	1.331
mitberatend- AMG	4065	5839	6.104	6.923
monozentr. - AMG	398	455	543	-
MPG mono und multi- zentrisch	511 306+205	784	752	727
Nicht AMG/Nicht MPG alle	6.160 4235+1925	5.873	6.183	4.440
Monozentrische-Studien AMG, MPG, Nicht AMG, Nicht MPG	6.182	4.604	5.225	4.082

Ein Vergleich der Leistungszahlen mit den zurückliegenden Jahren kann 2009 (Abb. 2) nur eingeschränkt gezogen werden, da sich die Anzahl der die Umfrage beantworteten Kommissionen vorübergehend von 53 auf 41 reduziert hatte.

Eine Überprüfung der abgebenden Gesamtdaten erbrachte ein Defizit von 1.875 fehlenden Datensätzen aus den Bereichen AMG, MPG und freien Studien. Unter Berücksichtigung dieses Umstandes und der Hochrechnung der Antragsvolumina von 41 Ek's auf die im Berichtsjahr tatsächlich tätigen 52 Kommissionen (7 nicht mehr im Arbeitskreis), kann 2009 von einer errechneten Zunahme um ca. 8,6% der Studienanträge insgesamt ausgegangen werden.

2.4. Bearbeitungsverfahren

Die Beurteilung von Forschungsvorhaben setzt eingehende Kenntnisse über diese Forschungsvorhaben und die gesetzlichen Vorschriften bei den Kommissionsmitgliedern voraus. Darüber hinaus müssen Änderungen und Ergänzungen von Studiendokumenten, Investigator-Broschüren, substantial und nonsubstantial Amendments, Patienteninformationen und Einverständniserklärungen begutachtet und bearbeitet werden. Die Mitglieder erhalten zunächst die Akten zu neuen Studien (Umlaufverfahren), bilden sich eine Meinung und diskutieren diese dann mit den anderen Mitgliedern in der mündlichen Sitzung. Die Ergebnisse der Umfrage zu diesem Fragenkomplex waren auch 2009 zum Teil unvollständig, fehlerhaft oder fehlend. Eine valide Aussage war für das Berichtsjahr 2009 nicht möglich.

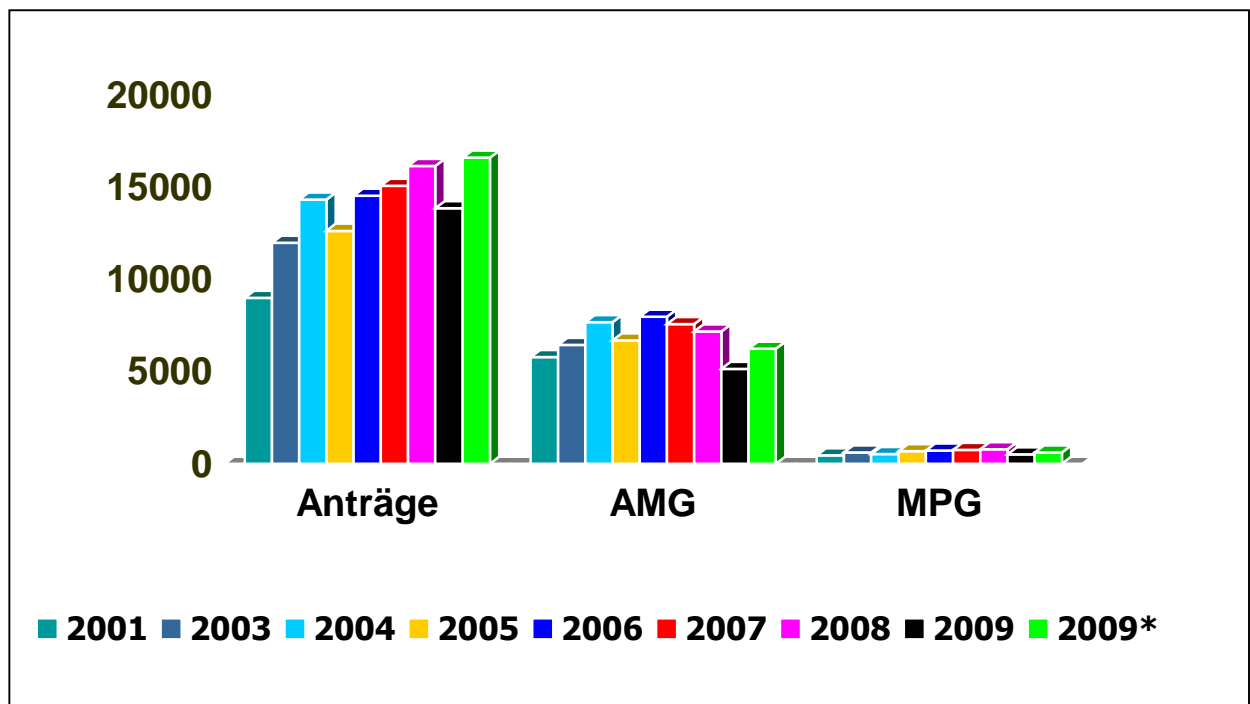


Abb. 2

Jahresvergleich (2001, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009 und 2009*) des gesamten Antragsaufkommens und anteilig für AMG-* und MPG*-Studien. 2009: gemeldete Zahlen mit einem Defizit von 1.875 Anträgen. 2009*: Zahlen für alle Anträge, AMG und MPG hochgerechnet auf 52 EK's auf der Basis von 337 Anträgen/EK, um den Bedingungen der Vorjahre zu entsprechen.

2.5 Finanzierung

Die für die Beratung von Forschungsaufträgen berechneten Entgelte werden nicht vom Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen, sondern von den Trägern der einzelnen Ethik-Kommissionen festgelegt. Für das Berichtsjahr galten zum Teil Neufassungen der Gebührenordnung im Hinblick auf die zusätzlichen Aufgaben der EK's. Nach wie vor besteht eine gewisse Heterogenität der für die verschiedenen Leistungen in Rechnung gestellten Beträge. Die Gründe für die Unterschiede in den Gebühren einzelner Kommissionen konnten auch 2009 nicht eindeutig ermittelt werden. Der Vergleich 2008 mit 2009 ergab für AMG-Studien mit federführendem Charakter eine geringfügig erhöhte Spanne zwischen ca. 850 € und 5.500 €. Der Mittelwert wurde für 2009 mit ca. 3.000 € ermittelt. Für AMG-Studien mit beteiligter Zuständigkeit wurde eine geringfügig reduzierte Spanne von 0 € bis 1500 € und ein Mittelwert von 500 € errechnet. In Einzelfällen konnte der Betrag auch darüber liegen. Bei freien Studien erhöhten sich die Gebühren für ein Erstvotum und lagen im Mittel bei 1000 €.

Uneinheitlich sind die Entgelte für AMG-Amendments bei federführenden Kommissionen. Die Spanne beginnt bei null Euro und endete 2009 bei maximal 1.500 €. Der Medianwert der Umfrage 2009 lag nahezu unverändert bei ca. 375 €. Ähnliches trifft in deutlich geringerem Umfang (Medianwert 100 €) auch für beteiligte Ethikkommissionen zu. Bei SAE/SUSAR-Mitteilungen, Zwischenberichten und für Sonstiges werden nur von einzelnen Ethik-Kommissionen Gebühren erhoben. Das Ergebnis der Umfrage erbrachte im Median für SUSAR/SAE und Sonstigen null Euro, womit die überwiegende Mehrheit der Ethik-Kommissionen repräsentiert ist. Ziel der Entgelte sollte es sein, den tatsächlichen Aufwand der Ethik-Kommissionen und ihrer Mitglieder zu decken. Die ehrenamtliche Tätigkeit der Kommissionsmitglieder muss dabei erhalten bleiben, um eine unabhängige Begutachtung von Forschungsanträgen zu ermöglichen. Gleichzeitig muss aber sichergestellt sein, dass Ethik-

Kommissionen auf der Grundlage moderner Bürotechnik schnell, effizient und wirtschaftlich arbeiten, ohne menschliche Ressourcen sinnlos zu vergeuden. Die Anforderungen von AMG, GCP-V und des neuen MPG incl. MPKP-V erfordern einen stark erhöhten Verwaltungsaufwand, der nur dann zu leisten sein wird, wenn modernste Büro-, Kommunikations- und Archivierungstechnik zur Verfügung steht. Ohne zusätzliche kontinuierliche Fortbildungsbemühungen für die Mitglieder der Kommissionen und das Personal der Geschäftsstellen werden allerdings die erweiterten Aufgaben nicht zu bewältigen sein. Alles dies verlangt einen kostendeckenden Betrag, der aufgebracht werden muss. Eine Gebührenreduzierung für Anträge erfolgte im Berichtsjahr 2009 in 11% und eine vollständige Gebührenbefreiung in 27 % der Fälle. 13 von 33 (39,4%) Kommissionen erheben Mindestgebühren pro Antrag, die sich im Mittel zwischen minimal 74 € und maximal 500 € bewegten.

2.6 Zusammenfassung

Zum Ende des Berichtsjahres 2009 gab es bei der Struktur der Ethik-Kommissionen durch Aufkündigungen der Mitgliedschaft im Arbeitskreis erhebliche Veränderungen. Personelle und räumliche Ausstattung haben sich auf ein zufrieden stellendes Maß verändert und sollen zukünftig in den Umfragen nicht weiterverfolgt werden. Die Forschungsanträge haben insgesamt gegenüber 2008 zugenommen und den Stand vor der 12. AMG-Novelle (Tab. 1) deutlich überschritten. Die Zunahme erfolgte über alle Bereiche. Der in der Tabelle 1 erkennbare scheinbare Rückgang der Antragsvolumina findet seine Erklärung im Fehlen, gemessen am Gesamtaufkommen, von 1.875 Anträgen. Bei Hochrechnung auf 52 aktive Kommissionen und Berücksichtigung der Verteilungsverhältnisse zwischen den verschiedenen Gruppen (16.136 in 2008) ergibt sich, berechnet auf die Anträge aller tätigen Kommissionen (17.524 in 2009), eine Steigerung von 8,6 %. Die Antragszahlen schwankten zwischen 36 und 997 Anträgen pro Kommission und Jahr. Der Mittelwert liegt bei 337 Anträgen pro Jahr und Kommission. An der Anzahl der bearbeiteten Studienanträge kann der Arbeitsaufwand jedoch nicht alleine festgemacht werden. Die Vorgaben für multizentrische AMG-Studien erforderten über den gesamten Studienzeitraum und auch noch danach einen erheblichen bürokratischen Aufwand, der zukünftig nur mittels moderner EDV-Technik beherrschbar sein wird. Über derartige Hilfsmittel verfügen bis heute jedoch nur wenige Kommissionen. Die Bearbeitungsverfahren bis zum abschließenden Votum unterscheiden sich im Ablauf und hängen von der Struktur und dem Antragsaufkommen der einzelnen Kommissionen ab. 54% der Ethik-Kommissionen finanzieren sich selbst, der Rest wird teilweise oder vollkommen vom Träger finanziert. Uneinheitlich sind die Gebührenordnungen, die von den Trägern der einzelnen Ethik-Kommissionen festgelegt werden. Wünschenswert wäre eine gewisse Harmonisierung der Gebühren, ohne damit das Prinzip der Selbstfinanzierung und Kostendeckung aufzugeben. Dringend erforderlich sind zukünftig Maßnahmen zur Vereinfachung der gesetzlich neu vorgeschriebenen Verwaltungsakte (GCP-V, MPKP-V), die Vereinfachung der Kommunikation zwischen den Ethik-Kommissionen und eine einheitliche Form der Speicherung eines gemeinsamen minimalen Datensatzes zu den verschiedenen Studienvorhaben, um gesicherte Erkenntnisse aus der Registrierungspflicht von Arzneimittel- und Medizinproduktstudien sowohl für die Antragsteller als auch die Ethikkommissionen zu erreichen. Der Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen hat sich als Forum für die Weiterentwicklung und kontinuierliche Fortbildung der Kommissionen bewährt und stellt für die Wissenschaft ein unverzichtbares Bindeglied zur gesetzgebenden Politik und zur forschenden Pharma- und Medizinprodukte-Industrie dar.

Als Ergebnis der Diskussion der Umfrage 2009 für die anstehende Umfrage 2010 sollen die 2009 noch nicht von allen beantworteten Detailfragen zur Art der Bearbeitung beibehalten werden. Angaben zur Struktur können, soweit sie nicht relevante Veränderungen erfahren haben, dafür entfallen. Es ist erforderlich, dass alle Mitglieder des Arbeitskreises Medizini-

scher Ethik-Kommissionen die Umfragen fristgerecht und vollständig beantworten, um für 2010 eine der bisher üblichen Rücklaufquoten zu erzielen. Besonderes beachtet werden muss, ob die Summe der Detailangaben auch der Anzahl der Gesamtanträge entspricht, um Fehler im mitgeteilten Antragsvolumen sicher auszuschließen. Auch eine Vermischung von eingegangenen mit bearbeiteten Anträgen muss vermieden werden.

Prof. Dr. med. Jens P. Striebel
Vorsitzender der Med. Ethik-Kommission II
Medizinische Fakultät Mannheim der
Universität Heidelberg
Maybachstraße 14
68169 Mannheim
Tel.: +49 621 383 9706
Fax: +49 621 383 9710
E-Mail: fq6@ix.urz.uni-heidelberg.de