

Protokoll der 9. Sommertagung des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland am 13. und 14. Juni 2008 in Berlin, Bundesärztekammer

**Erster Teil der Sommertagung am 13. Juni 2008: Mitglieder und Gäste.
Anwesend laut Anwesenheitsliste, einzusehen bei der Geschäftsstelle des
Arbeitskreises.
Beginn: 14.00 Uhr, Ende: 19.00 Uhr**

1.1. Begrüßung und Tätigkeitsbericht

Herr Doppelfeld, Köln

„Meine sehr verehrten Damen und Herren,
zur 9. Sommertagung unseres Arbeitskreises im Hause der Bundesärztekammer begrüßen wir Sie sehr herzlich.
Wir danken der Bundesärztekammer sowie der Hans-Neuffer-Stiftung für die uneingeschränkte administrative
und finanzielle Förderung unserer Tätigkeit.

Der Dialog mit Bundesministerien und Bundesoberbehörden wird weiterhin gepflegt! Frau Dr. Geissler und
Herrn Ministerialrat Hofmann heißen wir als Vertreter des Bundesministeriums für Gesundheit herzlich
willkommen. Wir freuen uns, dass Herr Ministerialrat Dr. Rösler heute das BMBF repräsentiert. Das
Bundesministerium der Justiz ist heute aus besonderem Grund nicht vertreten. Frau Ministerialrätin Dr.
Schneider, bisher Leiterin des für uns zuständigen Referates, wurde zur Richterin am 5. Strafsenat des BGH
ernannt. Über ihre Nachfolge im BMJ wurde noch nicht entschieden.

Ich begrüße Frau Lerch, Robert-Koch-Institut, Herrn Dr. Krafft, Paul-Ehrlich-Institut und Herrn Direktor und
Professor PD Dr. Sudhop, BfArM. Herrn PD Dr. Sudhop haben wir für die Leitung der Konsultationsgruppe und
seinen Bericht über ihre heutigen Beratungen zu danken.

Schließlich gilt unser Gruß Herrn Prof. Dr. Dr. Wiesing als Vorsitzendem der zentralen Ethik-Kommission bei
der Bundesärztekammer.

Das Programm des heutigen Nachmittags ist mit den Schwerpunkten „EU-Verordnung über Kinderarzneimittel“,
„Änderung der GCP-Verordnung“ und „Qualifikation der Prüfer und Geeignetheit der Prüfstellen“ eher
praktischen Belangen gewidmet. Mit dem Thema „neue präklinische Prüfstrategien“ versuchen wir, den
ursprünglichen Gedanken des Arbeitskreises zu beleben, nämlich praktische Fragen und wissenschaftliche
Entwicklungen in gleicher Weise zu berücksichtigen.

Als Vortragende begrüße ich mit Dank für ihre Mitwirkung Frau Direktorin und Professorin Dr. Lehmann, Herrn
Prof. Dr. Seyberth und Herrn Dr. von Keutz.

Wie immer beschränke ich mich aus Gründen der Zeitersparnis darauf, die Referenten und Moderatoren aus
unserem Kreise pauschal zu begrüßen und ihnen sehr herzlich für ihre Bereitschaft zur Mitarbeit bei der
Programmgestaltung zu danken.

Als besonderes Ereignis in der seit der 25. Jahresversammlung verflissenen Zeit ist zu erwähnen die Ende
Dezember 2007 erfolgte Vorlage des „Berichtes der Bundesregierung zu Erfahrungen mit den Verfahren zur
Beteiligung der Ethik-Kommissionen bei klinischen Prüfungen“ (Bundestagsdrucksache 16/7703 vom
20.12.2007). Sie alle werden dort mit Befriedigung, vielleicht auch mit Erleichterung gelesen haben, dass sich
nach Einschätzung der Bundesregierung das System der Beratung durch Ethik-Kommissionen bewährt hat.
Strukturelle Veränderungen werden weder von den Beteiligten an der klinischen Prüfung von Arzneimitteln
gefordert noch von der Bundesregierung beabsichtigt.

Im Vorfeld der 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes vielfach gegen das etablierte System erhobene Bedenken,
insbesondere Undurchführbarkeit von Arzneimittelstudien in Deutschland, haben sich offenbar nicht bestätigt.
Probleme erwähnt der Bericht allerdings im prozedural-organisatorischen Bereich. Diese können nach
Auffassung der Bundesregierung dadurch gelöst werden, dass die Beschlüsse des Arbeitskreises lückenlos
angewandt werden. Auch in diesem Zusammenhang wird die Rolle des Arbeitskreises gewürdigt. Die
Bundesregierung wird die Landesregierungen bitten, die in ihrer Zuständigkeit tätigen Ethik-Kommissionen zu
einer einheitlichen Verfahrensweise unter Beachtung der vom Arbeitskreis gefassten Beschlüsse anzuhalten.
Zahlreiche Kritikpunkte im Bericht lesen sich wie Tagesordnungspunkte unserer Versammlungen, z.B.
mangelnde Beachtung der vom Arbeitskreis empfohlenen Vorgehensweisen und Verfahren, Unterschiede bei

Anträgen in formaler und inhaltlicher Hinsicht, keine konsequente Trennung der Aufgaben der federführenden und der beteiligten Ethik-Kommissionen, fehlende Eindeutigkeit der einzigen zustimmenden Bewertung. Weiteren in dem Bericht angesprochenen Problemen wie „Nachmeldung von Prüfern“ oder „einheitliche Kriterien für Prüfer und Prüfstellen“ werden wir uns im Zusammenhang mit den Beiträgen von Frau Dr. Henrikus und Herrn Prof. Wessler widmen.

Das leidige Thema „Erhebung von Gebühren für die Tätigkeit von Ethik-Kommissionen“ wird im Bericht der Bundesregierung erwähnt mit dem Hinweis auf die alleinige Zuständigkeit der Bundesländer. Die Bundesregierung wird in dieser Sache keine Initiative ergreifen. Der Vorstand hat sich, auch zur Vermeidung weiterer ungerechtfertigter Vorwürfe gegen die Ethik-Kommissionen, an die Bundesländer selbst gewandt. Wir haben die Konferenz der Kultusminister und die Konferenz der für das Gesundheitswesen zuständigen Länderminister auf die Problematik hingewiesen und angefragt, ob seitens dieser beiden Gremien eine Regelung beabsichtigt wird. Für den Fall einer Initiative von KMK und GMK hat der Vorstand des Arbeitskreises seine Mitarbeit angeboten.

Geantwortet hat inzwischen das Sekretariat der Kultusministerkonferenz mit dem Eingeständnis, das vorgetragene Problem sei bislang unbekannt gewesen. Die Angelegenheit wurde einem speziellen Ausschuss überwiesen. Es fehlt in der Antwort nicht der Hinweis, dass bestenfalls einheitliche Empfehlungen für die Bundesländer erwartet werden könnten.

Seit längerer Zeit sind Novellen des AMG und der GCP-Verordnung im Gespräch. Ein erster Referentenentwurf für eine Novelle der GCP-Verordnung ist nach Auskunft des zuständigen Referates im BMG Ende des Jahres 2008 zu erwarten. Das BMG würde es begrüßen, wenn der Arbeitskreis im Laufe der zweiten Jahreshälfte seine Wünsche und Vorschläge für die Überarbeitung der GCP-Verordnung mitteilt. Ich denke, dass wir eine Klärung unserer Vorstellungen und möglichst auch eine Beschlussfassung im Zusammenhang mit dem Beitrag von Herrn Prof. Wessler anstreben sollten. Herr Prof. Wessler wird in seinem Vortrag die Ergebnisse der Besprechung berücksichtigen, zu der das BfArM Mitglieder der Konsultationsgruppe zum 22. Januar 2008 nach Bonn eingeladen hatte. Über die aus dem Arbeitskreis vorgetragenen Anregungen und das Ergebnis der Beratungen am 22. Januar 2008 habe ich Sie durch Rundschreiben vom 5. März 2008 unterrichtet. Bei dem Gespräch in Bonn wurde Konsens in vielen Punkten erzielt. Beschlüsse, die die Mitglieder der Konsultationsgruppe binden, wurden jedoch nicht gefasst.

Seit langem wird die Frage der rechtlichen Zulässigkeit einer Änderung oder der Rücknahme einer „befürwortenden Bewertung“ durch die zuständige Ethik-Kommission kontrovers diskutiert. Ich habe daher das BMG um eine klarstellende Äußerung gebeten. Zwischenzeitlich hat das Verwaltungsgericht Berlin in seinem Urteil vom 27. März 2008 die Unzulässigkeit einer Rücknahme festgestellt.

Wenn Ethik-Kommissionen ihre Aufgabe des Schutzes von Teilnehmern an Forschungsprojekten wirkungsvoll wahrnehmen sollen, müssen sie das Recht haben, z.B. angesichts neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse mit einer geänderten Nutzen – Risiko – Abwägung ihr ursprüngliches Votum zu überprüfen und gegebenenfalls zu ändern oder zurückzunehmen. Unser Ansprechpartner, das BMG, wird daher dringend gebeten, die rechtliche Zulässigkeit der Rücknahme einer „zustimmenden Bewertung“ sicherzustellen. Sie entspricht bekanntlich auch internationalem Standard!

Bei Anträgen an Ethik-Kommissionen und offenbar zunehmend auch bei Inspektionen werden Hinweise auf zu beachtende Bestimmungen von ICH-GCP gegeben. Wegen der hier entstehenden rechtlichen Unsicherheit habe ich das BMG um eine klärende Stellungnahme gebeten. In einer ersten Antwort stellt das Ministerium fest, dass AMG und GCP-Verordnung rechtlichen Vorrang vor ICH-GCP genießen. Das BMG wird noch prüfen, ob und in welchem Ausmaß Regelungen von ICH-GCP zu beachten sind. Über die endgültige Antwort des BMG werde ich Sie unterrichten. Die Eindeutigkeit anzuwendender Rechtsvorschriften und ihre Zusammenfassung in einem Forschungsgesetz nach Beispiel einiger europäischer Staaten, halte ich persönlich für eine Erleichterung der Arbeit von Forschern und Ethik-Kommissionen.

Vor einigen Wochen ging den Vorsitzenden der Ethik-Kommissionen ein Rundschreiben des Generalsekretärs der Deutschen Akademie für Kinder und Jugendmedizin zu mit der Ankündigung, für Projekte pädiatrischer Forschung harmonisierte Beurteilungskriterien zu erarbeiten. In meiner Ihnen nachrichtlich zugeleiteten Antwort vom 29. April 2008 habe ich auf die Zuständigkeit der Ethik-Kommissionen hingewiesen und eine Zusammenarbeit bei dem Vorhaben angeboten. Herr Prof. Dr. Dr. h.c. Niethammer hat dieses Angebot begrüßt und seinem Nachfolger als Generalsekretär der DAKJ zur Annahme empfohlen.

Ich darf daran erinnern, dass im Vorfeld der 12. Novelle des AMG auf Anregung von Herrn Prof. Seyberth ein Gespräch stattfand zwischen Vertretern der Pädiatrie und dem Vorstand mit dem Ziel, Möglichkeiten eben dieser Harmonisierung auszuloten. Der Gesprächsfaden ist dann leider abgerissen, vielleicht deswegen, weil der Arbeitskreis keine Mittel hatte, das Vorhaben finanziell zu fördern.

Ob letztlich mit dem Vorstoß der DAKJ die Einrichtung einer speziellen Ethik-Kommission für pädiatrische Forschung betrieben werden soll, bleibt abzuwarten. Der Gedanke fachspezifischer Ethik-Kommissionen war vor Jahrzehnten auch in der Bundesrepublik verbreitet; er erlebt insbesondere für die Pädiatrie eine Renaissance in den Ländern Mittel- und Osteuropas. Die Bundesregierung hat in ihrem Bericht solchen Bestrebungen eine klare Absage erteilt. Fachspezifische Ethik-Kommissionen halte ich selbst nicht für angemessen. Ethik-Kommissionen sollen die rechtliche Zulässigkeit und insbesondere die ethische Vertretbarkeit eines wissenschaftlichen Vorhabens prüfen. Die Beurteilung der wissenschaftlichen Qualität eines Projektes erfordert ohne Zweifel fachspezifischen Sachverstand, und hier könnten von wissenschaftlichen Fachgesellschaften vorgeschlagene Gutachter gefragt sein. Für Recht und Ethik freilich sehe ich keine Begründung einer „Fachspezifität“.

Herr Prof. Hasford hat Ihnen im November das mit Zustimmung aufgenommene Programm eines Fortbildungsseminars vorgelegt. Wir haben in der Zwischenzeit bei unseren Mitgliedern eine Umfrage nach Interessenten durchgeführt und ca. 180 Meldungen für eine mögliche Teilnahme erhalten. Im Hinblick auf verfügbare und bezahlbare Veranstaltungsräume hat der Vorstand beschlossen, das Seminar zwei Mal durchzuführen mit jeweils bis zu 80 Teilnehmern. Es war nicht möglich, mit gehörigem zeitlichem Vorlauf Räumlichkeiten für ein Seminar noch in der ersten Jahreshälfte 2008 zu finden. Benötigt werden ein Saal für 80 Zuhörer und für die Arbeit in kleinen Gruppen 4 bis 5 Seminarräume. Die Bundesärztekammer kann uns dieses Raumangebot überhaupt nicht zur Verfügung stellen. Andere Raumangebote z.B. bei Landesärztekammern und ihren Fortbildungsakademien standen nicht zur Verfügung oder wurden erst so kurzfristig zugesagt, dass eine Einladung mit hinreichendem zeitlichem Vorlauf nicht möglich war. Inzwischen hat die Bundesärztekammer für uns für den 13. November 2008 Räume bei der Kaiserin-Friedrich-Stiftung reserviert. Ich habe Ihnen Termin und vorläufiges Programm des Fortbildungsseminars am 3. Juni 2008 bekannt gegeben. Weitere Informationen werden folgen.

Erwähnen möchte ich das „Deutsche Register Klinischer Studien“. Ein Informationsblatt ging Ihnen am 30. Mai 2008 zu. Eine detaillierte Vorstellung könnte bei der 26. Jahresversammlung erfolgen.

Die Bundesärztekammer hat die Geschäftsstelle des Arbeitskreises mit neuem technischem Gerät für die Kommunikation ausgestattet und die Pflege unserer Homepage der Geschäftsstelle in Köln übertragen. Für die finanziellen Mittel und für den Einsatz eines Mitarbeiters in genanntem Zusammenhang danken wir der Bundesärztekammer.

Die Ärztekammer Berlin hat die 9. Sommertagung als Fortbildungsveranstaltung zertifiziert. Ärztinnen und Ärzte aus dem Teilnehmerkreis können also die mit der Zertifizierung möglichen Punkte für den Nachweis ihrer Fortbildung verwenden. Darüber hinaus kann mit dieser Zertifizierung der Nachweis geführt werden, dass Mitglieder von Ethik-Kommissionen die vielfach öffentlich geforderte Fortbildung mit Maßnahmen durchführen, die von den zuständigen Stellen als geeignet anerkannt wurden. Der Vorstand wird für das Fortbildungsseminar sowie für die künftigen Tagungen die Zertifizierung beantragen.

Abschließend danke ich den Mitgliedern des Vorstandes für ihre Unterstützung bei der Führung der laufenden Geschäfte, danke ich allen Mitgliedern und Vorsitzenden von Arbeitsgruppen für die Erledigung der ihnen anvertrauten Aufgaben. Die Zusammenarbeit im Arbeitskreis hat sich in den vergangenen Jahren bewährt und die insgesamt positive Beurteilung unserer Tätigkeit im Bericht der Bundesregierung begründet. Ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit und stehe Ihnen gerne für Kritik und Fragen zur Verfügung.“

1.2. „Verordnung über Kinderarzneimittel“ der Europäischen Union

Frau Lehmann, Bonn; Herr Seyberth, Landau

Moderation: Herr Wiesing

Frau Dr. Lehmann stellte die Kernmaßnahme der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006, die so genannte Kinderverordnung dar.

Dabei sind die Hauptpunkte:

1. Die Erfassung aller Studien an Kindern (0 bis Ende des 17. Lebensjahr) einschließlich der damit verbundenen Bonusse und Anreize und Sanktionen
Retrospektive Erfassung über Artikel 45 – abgeschlossene Studien müssen den zuständigen Behörden vorgelegt werden.

Die Erfassung laufender Studien über Artikel 46 – mit der Vorlagepflicht bei den zuständigen Behörden innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der Studie.

Und die Durchführung von geplanten Studien in Übereinstimmung mit den Vorgaben des Pädiatrieausschusses über Artikel 7 für neue Arzneimittel mit Stichtag 26. Juli 2008, Artikel 8 für Zulassungserweiterungen mit Stichtag 26. Januar 2009 und Artikel 30 für bekannte Arzneimittel für die pädiatrische Anwendung. Die Ergebnisse der klinischen Studien an Kindern werden in der Fach- und Gebrauchsinformation dargestellt.

2. Zusammensetzung und Aufgaben des Pädiatrieausschusses (Paediatric Committee (PDCO))

Das PDCO setzt sich aus Vertretern aus den Mitgliedstaaten und Interessensvertretungen zusammen. Die Vertreter aus den Mitgliedstaaten sind benannt. Die Vertreter der Patientenorganisationen und der Organisationen der Gesundheitsberufe werden in den nächsten Monaten von der Europäischen Kommission benannt. Die Aufgaben des Pädiatrieausschusses umfassen die wissenschaftliche Beratung, die Bewertung der vorgelegten Prüfkonzepte einschließlich der Frei- und Rückstellungsanträge, die Erstellung eines Therapieinventars und Unterstützung für die Einrichtung eines europäischen Netzwerkes. Das PDCO hat entsprechend Artikel 12 der VO eine Liste von Indikationen veröffentlicht bei denen von der Vorlage eines pädiatrischen Prüfkonzeptes abgesehen werden kann.

Der Ausschuss hat keine Empfehlung für die Anwendung des Artikels 32, ein Symbol für Arzneimittel mit Kinderindikationen, ausgesprochen.

Zusätzlich wurden noch die flankierenden Maßnahmen und Empfehlungen dargestellt, wie die Leitlinie für die ethischen Aspekte in klinischen Studien an Kindern, die überarbeitete Version der Leitlinie zur Fachinformation und für die klinischen Studien in bestimmten Indikationen.

Diskussion: Es wurde nachgefragt, ob es sich bei den Freistellungen, um zuvor geplante Studien handelte. Laut Frau Dr. Lehmann hat der Sponsor um Freistellung gebeten. Es wurden nur wenige Studien beantragt und dann abgelehnt.

Vortrag von Herrn Seyberth

EU-Verordnung über Kinderarzneimittel: Anwendung (und Chancen) für die pädiatrische (Versorgungs-) Forschung

Bei der Arzneimittelverordnung in der Pädiatrie war man wegen großer Unsicherheiten bei der Wahl des Medikaments und seiner Dosierung sowie wegen der oft fehlenden kindgerechten Darreichungsform lange Zeit sehr zurückhaltend. In neuerer Zeit allerdings nahm die empirische und polypragmatische Praxis, wie z. B. in der pädiatrischen Onkologie und Neonatologie, deutlich zu, wodurch die Arzneimittelsicherheitsproblematik in der Pädiatrie an großer Bedeutung gewann. Dies war einer der wesentlichen Gründe, eine für ganz Europa gültige Kinderarzneimittelverordnung auf den Weg zu bringen. Als Ziele dieser EU-Verordnung sind besonders zu erwähnen: Steigerung der Professionalität bei der Kinderarzneimittelprüfung, Vermeidung von unnötigen Arzneimittelexperimenten, Steigerung der Zulassungsrate von Kinderarzneimittel durch die Europäische Zulassungsbehörde (EMA), Verbesserung der Information über die kindgerechten Anwendung von Arzneimitteln und der Aufbau eines Arzneimittelüberwachungssystems in der Kinder- und Jugendmedizin. Essentiell für die Entwicklung einer Erfolg versprechenden Pharmakotherapie ist die genaue Kenntnis der Pharmakologie des zum Einsatz kommenden Arzneimittels und der zu therapierenden pathophysiologischen Situation. Hier ist die pädiatrische Forschung sehr gefragt. Eine ganz besondere Bedeutung kommt dabei der pädiatrischen klinischen Pharmakologie zu, die auch die altersentsprechenden und wenig belastenden Prüfmethode zur Verfügung stellen bzw. erst entwickeln muss. Einige dieser Prüf-Methoden und -Instrumente seien hier kurz erwähnt: Mikroanalysen für die Pharmakokinetik (PK), geeignete Biomarker für die Pharmakodynamik (PD), zertifizierte Skalen zur Quantifizierung z.B. von Schmerz und Funktionalität bei Kindern in allen Altersstufen, Toleranzkorridore bei den Laborwerten für die pädiatrische Toxikologie, Surrogat-Parameter für klinisch-relevante Endpunkt, wie die Mortalität, der in der Pädiatrie nur ausnahmsweise angewendet wird, und Methoden zur Erfassung des Langzeitrisikos von Arzneimitteln im späteren Leben der Kinder.

Am Beispiel des mit dem Prostaglandin-Inhibitor Indometacin induzierten Verschlusses des hämodynamisch bedeutsamen persistierenden Ductus arteriosus (sPDA) beim respiratorisch insuffizienten Frühgeborenen wird gezeigt, wie durch die Entwicklung und/oder Auswahl geeigneter Prüfparameter (Biomarker) an einem relativ kleinen Kollektiv (n = 50) ein erfolgreiches Therapie-Regime entwickelt werden kann. Ähnlich ging man auch vor, als mit teilweise nicht mehr patentgeschützten Medikamenten bei seltenen Erkrankungen mit kleiner Patientenzahl innovative pharmakotherapeutische Interventionen erprobt wurden. Zu diesen so genannten *orphan drug* -Therapien gehören die Indometacin-Behandlung lebensbedrohter Frühgeborener mit angeborener

Salzverlustniere, die Indikation des gefäßerweiternden Prostaglandin E bei Patienten mit ductus-abhängigen angeborenen Herzfehlern, die Anwendung von PDE-5-Inhibitoren zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie des Neugeborenen, die Therapie mit den die Osteoclasten hemmenden Diphosphonaten bei der Osteogenesis imperfecta und die Antiöstrogenbehandlung mit Tamoxifen bei der Gonatropin-unabhängigen Pubertas praecox im Rahmen eines McCune-Albright Syndroms. Oft sind große wohlkontrollierte und randomisierte Studien (RCTs) zahlenmäßig nicht durchführbar und auch nicht einmal so zielführend. Eine pharmakologisch und pathophysiologisch gut durchdachte PK/PD-Studie an einer relativ kleinen Patientengruppe kann durchaus geeignet sein, dass auf große Wirksamkeitsstudien vielleicht verzichtet werden kann. Oft sind diese Studien auch unentbehrlich für die Dosisfindung.

Mit dem Inkrafttreten der EU-Kinderarzneimittelverordnung und für den hiermit verbundenen Paradigmenwechsel in der pädiatrischen Arzneimittelanwendung ist unschwer zu erkennen, dass eine Reihe von Maßnahmen in der deutschen Pädiatrie zu ergreifen sind. Hierzu zählen die überfällige Integration der klinischen Pharmakologie in die pädiatrische Fort- und Weiterbildung, die Stärkung der translationalen, interdisziplinären Medizin, die Professionalisierung bei dem wissenschaftlichen Personal auf den Stationen und in den Ambulanzen durch Ausbildung von Prüfvärzten und „study nurses“, der Aufbau von Netzwerken für multizentrische Studien, die Sicherstellung von pädiatrischer Kompetenz in den lokalen Ethikkommissionen, die Etablierung eines Pharmakovigilanzsystems und die partnerschaftliche Kooperation zwischen den Fachgesellschaften, der Industrie, den Behörden, den Ethik-Kommissionen und Patienten- bzw. Elternorganisationen. Ohne diese Maßnahmen ist es kaum vorstellbar, dass die EU-Kinderarzneimittelverordnung eine faire Chance hat, in Deutschland erfolgreich umgesetzt zu werden. Sie stellt eine große Herausforderung für alle dar, die sich für das Wohlergehen unserer Kinder gerne einsetzen wollen.

Diskussion: Es wird kommentiert, dass breitere Blickwinkel auf die alten angewendeten Arzneimittel auf diese Weise eröffnet werden. Neue Indikationen können sich nach 10 Jahren Expertise bei alten Medikamenten ergeben.

Einer weiteren Bemerkung zufolge liegen bei Efficacy-Studien strenge Anforderungen an die Assay-Sensitivität vor: Placebo-kontrollierte Studien erfüllten diese besonders gut. Allerdings erforderten auch pädiatrische Studien hier einen besonderen Umgang mit dem möglichen Interessenkonflikt bei den Patienten. Es würden zwar auf diese Weise gute Daten geliefert, allerdings stoßen solche Studien sehr schnell an die Grenzen pädiatrischer Kommunikation. Es sei klar, dass placebo-kontrollierte Studien die schwierigsten Studien bei besonderen Indikationen seien. Aber Therapien seien häufig auch kaum geprüft. Prüfkonzepte müssten aus der Sicht der Praxis evaluiert werden.

Weiter wird angemerkt, dass die Bewertungen und Ablehnungen des pädiatrischen Komitees für die Ethik-Kommissionen zugänglich sein sollten. Die Anforderungen des Pädiatrischen Komitees an eine Studie müssten in Zukunft einem Antrag beiliegen. Eine entsprechende Änderung der GCPV sei vorgesehen.

1.3. Konsultationsgruppe „BfArM, PEI, RKI, BPI, VFA, AKEK“

Herr Sudhop, Bonn

Moderation: Herr Wiesing

PD Dr. Sudhop vom BfArM berichtet vom 7. Treffen der Konsultationsgruppe. Auf der Tagesordnung standen das SUSAR-Reporting, die Eignung von Prüfern und Prüfeinrichtungen, sowie die Neueinreichung einer initial abgelehnten klinischen Prüfung bei einer anderen Ethik-Kommission. Schließlich wurden die Konsequenzen des Urteils eines Verwaltungsgerichts zur Gebührenerhebung bei SUSAR-Meldungen besprochen.

Die Qualität des SUSAR-Reportings wurde aus der Sicht verschiedener Institutionen bewertet, wobei die Ethik-Kommissionen keine Verbesserung der Meldesituation bzgl. Volumen und Qualität feststellen konnten. Laut PEI fand ebenfalls keine Veränderung der Situation statt. Im BfArM liegen seit der elektronischen Meldung bessere Analysemöglichkeiten vor, da eine gezielte Analyse neuer Substanzen erfolgen kann. Insbesondere sei auch ein besseres Meldeverhalten bei innovativen Substanzen festzustellen. Hinweise aus Audits des VFA haben ergeben, dass in vielen CROs, die Studienmanagement betreiben, unkritisch einfach alles gemeldet wird, weil es an Ärzten mangelt.

Zur Eignung von Prüfern und Prüfstellen berichtete Prof. Wessler über die Grundlage ICH-GCP (ICH E6). Im Anschluss daran wurde insbesondere diskutiert, wie detailliert diese Vorgaben aussehen müssen, was zu prüfen sei, ob die Zuverlässigkeit eines Prüfers Bestandteil seiner Eignung (AMG) sei oder nur die fachliche

Eignungsprüfung. Es wurde auch die Frage gestellt, ob eine „Checkliste“ über die Anforderungen an einen Prüfer abgearbeitet werden müsse und ob hier nicht die Gefahr der Scheingenauigkeit vorliege. Es wurde der Vorschlag unterbreitet, intentionale Regelungen zu schaffen.

Diskutiert wurde der Fall eines Wechsels des LKPs nach negativem Votum. Eine klinische Prüfung wurde durch die EK A negativ bewertet. Der Sponsor setzte danach einen neuen LKP mit anderem Sitz ein und wechselt damit in den Zuständigkeitsbereich von EK B. Die EK B wird dabei über die Versagung von EK A durch Sponsor vor Beratung unterrichtet, jedoch die weder die EK A noch die BOB werden unterrichtet. In der Folge prüft die EK B, ob eine Beratung erfolgen soll und berät dann mit positivem Ergebnis. Hierzu wurde ein Rechtsgutachten durch Prof. Taupitz erstellt, demzufolge dieses Verfahren zulässig war. Es wurde jedoch auch Kritik geübt und zwar an der mangelnden Transparenz des Sponsors gegenüber der BOB und der EK A. Vorgeschlagen wurde in diesem Zusammenhang, dass in einem solchen Fall eine vollständige vorherige Transparenz durch den Sponsor geschaffen werde, indem eine Akteneinsicht durch die EK B in das Verfahren bei EK A gewährt werde. Es stellt sich hier die Frage nach der Regelungsnotwendigkeit. Bisher sind zwar nur 2 derartige Fälle bekannt geworden, häufig wird jedoch der Antrag bei drohender negativer Bewertung zurückgenommen, wobei nach der BOB gilt: „Rücknahme „heilt“ Versagensgründe“.

Besprochen wurde auch das Urteil eines Verwaltungsgerichts zur Rechtmäßigkeit von SUSAR-Gebühren. Dabei wurde die EK wegen Erhebung von Gebühren für die Bearbeitung von SUSAR-Meldungen beklagt. Das Urteil lautete zwar, dass die Erhebung von Gebühren für SUSARs in diesem Fall unzulässig gewesen sei. Die Begründung war jedoch mehrschichtig und einige Faktoren beziehen sich auf lokale Gegebenheiten. Das Urteil enthält allerdings die fundamentale Aussage, dass die zustimmende Bewertung der EK zu einer klinischen Prüfung im Verlauf der klinischen Prüfung nicht mehr zurückgenommen oder widerrufen werden kann, da hierfür die Rechtsgrundlagen fehlen würde. Ausschließlich die BOB hätten das Recht die Genehmigung einer klinischen Prüfung auf der Basis des § 42a AMG zurückzunehmen oder zu widerrufen.

Die besondere Problematik dieses Urteils besteht darin, dass die BOB und EK nur teilweise kongruente Versagungsgründe haben. Wesentliche Versagungsgründe (§§ 40(4), 41 AMG) liegen z. Zt. nur bei den EK, während die BOB selbst nur auf der Basis ihrer Versagungsgründe widerrufen kann. Gegenstand der Diskussion in der Konsultationsgruppe war, dass die EK Forschungsprojekte begleiten und dass dabei Intervention im Verlauf möglich sein müssen. Das Urteil wurde insofern begrüßt, dass es nun einer dringenden Klarstellung durch den Gesetzgeber bedarf, da die allgemeine bisherige Rechtsauffassung, dass der Verwaltungsakt widerrufbar oder rücknehmbar sei, in Zweifel gezogen wurde. Eine Option die BOB als Vollzugsorgan auf „Anordnung einer EK“ einzusetzen, besteht dabei nicht.

Abschließend berichtet Herr Sudhop von der Erweiterung der Konsultationsgruppe: der BAH wird ab der nächsten Sitzung ebenfalls einen Vertreter entsenden.

Diskussion: Besprochen wird insbesondere das Urteil des Verwaltungsgerichts und seine Konsequenzen, wobei die Frage aufgeworfen wird, ob selbst nach zustimmungspflichtigen Änderungen eine Rücknahme des Votums nicht mehr möglich sei. Es wird festgestellt, dass das Urteil noch nicht rechtskräftig, eine mögliche Lücke aber bei einer AMG-Novelle berücksichtigt werden soll. Eine Mitteilung der EK an die BOB sei ebenfalls erwünscht und möglich, wobei die Ansicht vertreten wird, dass diese ebenfalls fast alles unternehmen könne, was auch für die EK gelte. Aufgabe der EK als Schutzinstrument für den Probanden ist laut Forschungsprotokoll des Europarats §29 auf jeden Fall die Re-examination, wenn neue wissenschaftliche Ergebnisse bekannt werden, die z. B. ein anderes Nutzen-Risiko-Verhältnis erwarten lassen. Damit trägt die EK die Verantwortung für den Fortgang der Studie. Auch historische Beispiele belegen die Notwendigkeit dafür, dass durch die EK eine Studie gestoppt werden können muss.

Neue präklinische Prüfstrategien zur Unterstützung früher klinischer Studien im Rahmen der Medikamentenentwicklung

Herr von Keutz, Wuppertal

Moderation: Herr Hasford

Herr von Keutz, Leiter der globalen frühen Entwicklung bei Bayer-Schering Pharma (BSP), befasst sich in seinem Vortrag mit neuen Tendenzen und Entwicklungen bei der präklinischen Prüfung von neuen Arzneimitteln. Er stellt zunächst einmal heraus, dass eine der größten Herausforderungen bei der Forschung und Entwicklung neuer Arzneimittel darin besteht, möglichst frühzeitig die Substanzen herauszufiltern, die für eine Entwicklung nicht infrage kommen („fail early and cheap“). Dafür werden zum einen präklinische Modelle

benötigt, die den Nutzen und die möglichen Risiken neuer Arzneimittel möglichst präzise voraussagen, zum andern geht es aber auch darum, durch intelligent konzipierte frühe klinische Studien, die an wenigen Patienten durchgeführt werden, möglichst schnell herauszufinden, ob ein neues therapeutisches Prinzip überhaupt tragfähig ist (proof of concept). Idealerweise sollte die Auswahl des für die Entwicklung am besten geeigneten Arzneimittelkandidatens nicht nur auf der Grundlage präklinischer Modelle erfolgen – solche Modelle erlauben aufgrund ihrer Limitationen eine mitunter nur sehr eingeschränkte Extrapolation auf die Humansituation – sondern am besten auf der Grundlage belastbarer klinischer Daten, das heißt, die früher der Präklinik vorbehaltenen Auswahl geeigneter Entwicklungskandidaten reicht heute bis in die Phase der ersten klinischen Prüfung. Um ein solches Vorgehen zu unterstützen, werden seitens der Präklinik flexible und im Hinblick auf die Bedürfnisse der ersten klinischen Prüfung optimierte Teststrategien benötigt. Die bereits seit einiger Zeit verfolgten Bemühungen, den Übergang von der Präklinik in die Klinik mit Hilfe fokussierter präklinischer Prüfprogramme möglichst schnell und reibungslos zu gestalten, haben durch den schweren Zwischenfall in einer klinischen Studie an gesunden Freiwilligen mit einem monoklonalen Antikörper der Firma TeGenero einen vorübergehenden Rückschlag erhalten. Die bis zu diesem Zeitpunkt vorherrschende Meinung, dass die auf der Grundlage eines standardisierten präklinischen Untersuchungsprogrammes festgelegte Erstanwendungsdosis für den Menschen in allen Fällen als sicher zu bezeichnen war, musste dahingehend revidiert werden, dass es offensichtlich bestimmte Risikosituationen gibt (z.B. neue und noch nicht vollständig verstandene Wirkmechanismen oder besondere Limitationen der präklinischen Modelle), die eine Anpassung des Standardprogrammes und ggfs. besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich machen. Hierbei ist insbesondere an die Verwendung von transgenen Tieren, homologen Proteinen und an die veränderte Bezugsgröße bei der Berechnung von Sicherheitsfaktoren zu denken (pharmakologisch wirksame versus toxikologisch schädigungsfrei vertragene Dosis). Große Erwartungen werden auch in die Verwendung neuer Technologien gesetzt, mit deren Hilfe das Auftreten möglicher Risiken noch früher und noch präziser vorhergesagt werden kann. Idealerweise werden solche Frühwarnsignale oder Biomarker bereits in pharmakologischen Studien identifiziert, während der toxikologischen Prüfung erprobt und dann im Rahmen der klinischen Prüfung eingesetzt.

Im zweiten Teil seines Vortrages geht Herr von Keutz auf die verschiedenen Möglichkeiten ein, die ersten klinischen Prüfungen im Hinblick auf die dort verfolgten Fragestellungen seitens der Präklinik optimal zu unterstützen. Hierbei ist insbesondere zwischen der einmaligen Verabreichung einer sehr niedrigen Dosis (Mikrodosis) und der mehrfachen Verabreichung einer pharmakologisch wirksamen humanen Dosis zu unterscheiden. Bei dem so genannten Mikrodosierungskonzept darf eine Dosis von 100 Mikrogramm pro Proband nicht überschritten werden. Diese Dosis darf zudem nur ein einziges Mal verabreicht werden. Demzufolge sind die damit zu beantwortenden klinischen Fragen auf die Abklärung kinetischer Aspekte bei einer sehr niedrigen Dosis oder zum Beispiel auf die Überprüfung der Selektivität einer neuen Substanz an einem bestimmten Rezeptor beschränkt. Andererseits ist für die Unterstützung eines solchen Ansatzes auch nur ein sehr reduziertes präklinisches Untersuchungsprogramm erforderlich. Der Hauptvorteil besteht darin, dass anstelle der Verwendung einer Nager-Spezies (im Regelfall Maus und Ratte) und einer Nicht-Nagerspezies (im Regelfall Hund, Minischwein oder Affe) in einem mindestens 14-tägigen Versuch (Standardprogramm) die Testung in dem verkürzten Ansatz an 2 Nagerspezies erfolgt und darüber hinaus auf die einmalige Verabreichung beschränkt ist. Neben der Verwendung geringerer Tierzahlen liegt der Vorteil dieses Ansatzes insbesondere in den deutlich reduzierten Wirkstoffmengen, die für die toxikologische Prüfung zur Verfügung gestellt werden müssen. Da die Bereitstellung großer Substanzmengen gerade in der ganz frühen Phase teilweise nur mit erheblichem Aufwand zu leisten ist, stellt das Konzept der Mikrodosis einen durchaus attraktiven Ansatz dar, insbesondere wenn es darum geht, eine Auswahl zwischen verschiedenen Kandidaten aufgrund ihres kinetischen Verhaltens im Menschen zu treffen. Einen weitergehenden Ansatz verfolgt der Weg über die Genehmigung so genannter explorativer klinischer Studien, der bereits seit einiger Zeit in den USA beschritten wird. Hierbei handelt es sich um klinische Prüfungen mit einer begrenzten Zahl von Verabreichungen, die in einem Dosisbereich durchgeführt werden, der erste pharmakologische Wirkungen erwarten lässt. Das dafür erforderliche präklinische Untersuchungsprogramm sieht die Prüfung in einem 14-tägigen Versuch an einer geeigneten Tierspezies vor, die z. B. aufgrund pharmakokinetischer und pharmakologischer Aspekte begründet werden muss. Sollte sich der Nager (z.B. Ratte) als geeignete Tierspezies herausstellen, so muss in einem weiteren Versuch überprüft werden, dass die Nicht-Nagerspezies, also z.B. der Hund, nicht empfindlicher ist. Dies erfolgt durch Testung der von der Ratte schädigungsfrei vertragenen Dosis am Hund. Der Vorteil liegt auch bei diesem Ansatz in dem deutlich geringeren Wirkstoffbedarf für die toxikologische Testung. Auf der Zeitachse bringt der Ansatz hingegen keinen Vorteil, da die beiden Tierstudien sequentiell durchgeführt werden müssen – der Versuch an der Nicht-Nagerspezies kann nämlich erst nach Vorliegen der Ergebnisse des Nagerversuches begonnen werden. Obwohl dieses Prüfkonzept derzeit in Europa noch nicht durch eine flächendeckende

Prüfrichtlinie abgedeckt ist, gibt es eindeutige Bestrebungen in diese Richtung. Eine gewisse Vorreiterfunktion kommt dabei einer nationalen Prüfrichtlinie zu, die von der belgischen Zulassungsbehörde herausgegeben worden ist. Aber auch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte nimmt bei diesen Bemühungen eine aktive Rolle ein, was sich u.a. in der Ausrichtung eines Expertenworkshops durch Herrn Sudhop und seine Mitarbeiter zum gleichen Thema gezeigt hat.

Herr von Keutz beendet seine Ausführungen mit der Schlussfolgerung, dass flexible präklinische Prüfstrategien benötigt werden, die auf die Spezifika der zu prüfenden Substanz und auf die spezifischen Erfordernisse der klinischen Studie zugeschnitten sind. Letztendlich kommt es dabei nicht auf den formalen Umfang an, sondern nur auf die Beantwortung der Frage, ob das präklinische Programm geeignet ist, mögliche Risiken für den Probanden bzw. Patienten sicher zu erfassen und präzise vorherzusagen.

Diskussion: Zunächst wird auf den Unterschied in den präklinischen Anforderungen hingewiesen, den es z. B. bei Zytostatica gibt. Onkologica fallen nicht unter die hier besprochene Gruppe, bei solchen Präparaten beruht die Risikoabschätzung nicht auf der schädigungsfrei vertragenen Dosis, sondern auf der maximal tolerierbaren Dosis. In Zusammenhang mit der Erprobung neuer Methoden für eine verbesserte Risikoabschätzung wird nach der Critical Path Initiative der FDA gefragt. In Europa gibt es mit der Innovative Medicine Initiative (IMI) ein vergleichbares Programm. Beide Initiativen haben das Ziel, bessere Arzneimittel zu finden. Dazu werden u.a. die Möglichkeiten geprüft, durch Kombination klassischer Parameter mit neuen Technologien (Stichwort: Omics) die Vorhersagekraft für Nebenwirkungen und damit die Patientensicherheit weiter zu steigern. Nach Meinung von Herrn von Keutz ist der europäische Prozess fokussierter und zielorientierter. Nachgefragt wird auch, ob es ein Gremium in der Firma gibt, das die Erstanwendungsdosis festlegt. Laut Herrn von Keutz handelt es sich dabei um einen mehrstufigen Prozess. Zunächst werden von den Pharmakologen, Pharmakokinetikern und Toxikologen alle präklinischen Ergebnisse zusammengefasst und ein Vorschlag für die Erstanwendung erarbeitet. In einem zweiten Schritt werden die Kliniker hinzugezogen und dann eine Empfehlung ausgesprochen, welche im Rahmen des IMPD Verfahrens von der zuständigen Bundesoberbehörde geprüft wird. Herr Sudhop bestätigt ein ähnliches Vorgehen der BOB.

1.5. Qualifikation der Prüfer und Geeignetheit der Prüfstellen. Bericht der Arbeitsgruppe der ständigen Konferenz der Geschäftsführungen und der Vorsitzenden der Ethikkommissionen der Landesärztekammern

Frau Henrikus, München

Moderation: Herr Doppelfeld

Durch die 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes und die GCP-Verordnung hat sich die Arbeit der Ethik-Kommissionen (EK) grundlegend verändert. Im Rahmen der Mitberatung ist es die gesetzliche Aufgabe der lokal beteiligten Ethikkommission die Eignung der Prüfer und die Angemessenheit der Prüfstellen in ihrem Zuständigkeitsbereich zu prüfen und ihre diesbezügliche Bewertung der federführenden Ethik-Kommission mitzuteilen. Da weder die „Eignung der Prüfer“ noch die „Angemessenheit der Einrichtung“ näher gesetzlich bestimmt wurden, besteht ein Konkretisierungsbedarf. Daher sollen gemeinsame Empfehlungen der Bundesärztekammer und des Arbeitskreises medizinischer Ethikkommissionen zu dieser Thematik erarbeitet werden, mit dem Ziel, den bestmöglichen Patientenschutz zu gewährleisten, einen einheitlichen Qualitätsstandard zu etablieren und die diesbezüglichen Verfahrensweisen der Ethik-Kommissionen zu harmonisieren.

Die Qualifikation eines Prüfers und die Geeignetheit einer Prüfstelle sind im Kontext der jeweiligen klinischen Prüfung und des Anforderungsprofils des Prüfplans (z.B. Risikopotential und Zulassungsstatus des Prüfpräparats, Vulnerabilität der betroffenen Personen, wie Kinder und nichteinwilligungsfähige usw.) zu beurteilen, so dass eine allgemeingültige, studienunabhängige Bestätigung nicht möglich ist. Es bedarf immer der Einzelfallprüfung.

§ 4 Abs. 25 AMG und Richtlinie 2001/20/EU definieren den Begriff Prüfer (eine für die Durchführung der klinischen Prüfung beim Menschen in einer Prüfstelle verantwortliche Person) nicht jedoch den Begriff „Subinvestigator“. Daher sollte dieser von den Sponsoren vermieden werden und im Antrag an die EK eindeutig dargelegt werden, ob es sich bei einem genannten Arzt um einen Prüfer gemäß § 4 Abs. 25 AMG handelt. Wesentliche Aufgaben, die die Prüfertätigkeit charakterisieren sind unter anderem die Aufklärung und Einholung der Einwilligung nach der Aufklärung (§40 Abs. 2 AMG), die Beurteilung der Ein- und Ausschlusskriterien sowie der individuellen Abbruchkriterien, die Beurteilung von unerwünschten

Arzneimittelwirkungen einschließlich der Meldung an den Sponsor und die Entscheidung über diagnostische und therapeutische Maßnahmen.

Auf dieser Grundlage werden als Qualifikationsanforderungen neben der Approbation, der Beachtung der berufsrechtlichen Vorschriften (insbesondere §§ 2 und 15 Musterberufsordnung) und dem Vertrautsein mit den Leitlinien der Guten Klinischen Praxis insbesondere die fachlichen Kenntnisse und Erfahrungen angesehen. Diese sollten anhand eines aktuellen Lebenslaufs sowie studienspezifischer Fort- und Weiterbildungsunterlagen und den Erfahrungen in der Durchführung ähnlicher klinischer Prüfungen (§ 7 Abs. 3 Nr. 8 GCP-V.) nachgewiesen werden. Sofern keine Erfahrungen in der Durchführung klinischer Studien bestehen, sollte der Prüfer nachweisen, dass er mit den Leitlinien der ICH-GCP vertraut ist (z.B. Teilnahme an einem Prüfärztkurs). Eigenbelege und Selbstauskünfte als Nachweis der Qualifikation dürften - von rechtfertigenden Ausnahmen abgesehen- in strittigen Fällen einer rechtlichen Würdigung nicht stand halten. Weitere Qualifikationsanforderungen an den Prüfer sind die Einhaltung der Vorschriften des § 40 Abs. 1 Nr. 5 (LKP: zwei Jahre Erfahrung als Prüfer) und 7 (Kenntnisse über den Inhalt der Investigator's Brochure) sowie der GCP-V. § 7 Abs. 3 Nr. 5, 7, 14 und 16 (Offenlegung finanzieller Regelungen). Außerdem sollte der Prüfer mit dem Prüfprotokoll vertraut sein (ICH-GCP 4.5.1) und ausreichend Zeit zur Durchführung der klinischen Prüfung haben (ICH-GCP 4.2.2).

Um eine Prüfstelle als geeignet zu bewerten, müssen die Anforderungen des Prüfprotokolls in der Prüfstelle – und ggf. kooperierenden Einrichtungen- realisierbar sein. Daher benötigen die EK Angaben zur Eignung der Prüfstelle, insbesondere zur Angemessenheit der dort vorhandenen Mittel und Einrichtungen - unter Darlegung der prüfstelleninternen Infrastruktur- (GCP-V. §7 Abs. 3 Nr. 8). In diesem Zusammenhang ist auch darzulegen, dass ausreichend qualifiziertes Personal (Prüfer und deren Stellvertreter), ärztliches und nicht-ärztliches Personal vorhanden ist, um organisatorisch die klinische Prüfung durchführen zu können (ICH-GCP 4.2.4). Es sollte dokumentiert werden, wer wann wie von wem über was geschult wurde und Angaben zu den Verantwortlichkeiten im Team vorgelegt werden (Delegationsliste - ICH-GCP 4.1.5). Weiterhin sollten Angaben zur prüfstelleninternen Notfallversorgung, zur Archivierung, zur Dokumentation und zur Sicherstellung des Datenschutzes gemacht werden. Auch ist anzugeben, wie Patienten mit unzureichenden Deutschkenntnissen aufgeklärt werden und wie die Kooperation mit dem primär behandelnden Arzt / Hausarzt erfolgt.

Diskussion: Erörtert werden insbesondere die Frage der Zuverlässigkeit und die erforderliche Weiterbildung der Prüfärzte. Im Hinblick auf die Zuverlässigkeit eines Prüfers sei festzuhalten, dass es rechtlich schwierig ist, diese zu berücksichtigen, da das AMG diese Frage nicht anspricht. Es wird jedoch angemerkt, dass bei größeren Verstößen eine Reaktion der EK möglich sein muss. Zu hohe Anforderungen seien jedoch nicht abgedeckt und nicht berücksichtigt werden dürfe, nach einem Kommentar, ein laufendes Verfahren. Umstritten bleibt auch, welche Eigenbelege / Selbstauskünfte zu akzeptieren sind. Studienspezifische Fortbildungen sind allerdings durch entsprechende Zeugnisse zu belegen. Welche Fortbildungen dabei verlangt werden sollen, ist noch zu klären, wobei die Art der Studie und die Situation an den Universitäten zu berücksichtigen sei. Bedenken werden dahingehend geäußert, dass durch ein entsprechendes Papier des AK Normen z. B. bei der Prüfärztschulung festgesetzt werden, für die kein Mandat bestünde. Erfahrungen in Köln haben ergeben, dass ohne einen Prüfärztkurs sich bei Audits herausstellte, dass die Prüfer häufig die gesetzlichen Rahmenbedingungen nicht kannten. Der Vorsitzende bittet abschließend darum, die Vorschläge zu überarbeiten und eventuell dem Arbeitskreis eine Beschlussfassung vorzulegen.

1.6. Änderung der GCP-Verordnung

Herr Wessler, Mainz

Moderation: Herr Hasford

Die Ziele der Novellierung aus der Sicht der Ethik-Kommissionen sind zum einen Vereinfachungen. Diese betreffen die einzureichenden Unterlagen, SUSAR-Mitteilungen und nachträgliche Änderungen. Außerdem sind Klarstellungen wünschenswert in Bezug auf SUSAR-Mitteilungen, Nachmeldungen von zusätzlichen Prüfstellen oder Prüfern sowie auf die Vorlagepflicht von GCP-V relevanten Unterlagen (z.B. Verträge mit Dritten). Vorgestellt werden Änderungen der GCP-V Paragraphen einschließlich der Ergänzungen durch die BOB und den VFA. Die vollständige Präsentation ist auf der Internet-Seite des Arbeitskreises medizinischer Ethik-Kommissionen zugänglich (<http://www.ak-med-ethik-komm.de/protokolle.html>).

Diskussion: Angesprochen wird die Frage der Entsprechung von Verordnung und Gesetz. Außerdem wird darauf hingewiesen, dass §10 eine unnötig weite Normauslegung dafür enthält, was ein „substantial amendment“ sei. Die Änderung der Investigators-Broschüre sei nur die Änderung eines Sachverhalts. Erwähnt wird außerdem die Mitteilung ablehnender Voten auf europäischer Ebene, um ein „Ethik-Kommissions-Hopping“ zu vermeiden.

1.7. Versicherungsfragen

Herr Rittner, Mainz

Moderation: Herr Taupitz

Besprochen wird zunächst das Subsidiaritätsprinzip in der Probandenversicherung, wobei der Anlass der Diskussion in Punkt 3.1.1.2 der AVB-Prob/NV-Objekt besteht: „Materieller Schaden ist der Unterschiedsbetrag zwischen der tatsächlichen Vermögenslage, die bestehen würde, wenn die Gesundheitsschädigung nicht eingetreten wäre. Folgende von Dritten zu gewährende Leistungen sind beim Vergleich der Vermögenslage mindernd zu berücksichtigen: Ansprüche der versicherten Person oder ihrer Hinterbliebenen auf Leistung aus einer Sozialversicherung, gegen einen Krankenversicherer oder ein gesetzlicher Anspruch auf Lohn- und Gehaltsfortzahlung, auf Fortzahlung von Dienst- oder Amtsbezügen oder auf Gewährung von Versorgungsbezügen...“. Es bestand hiergegen ein Vorhalt der Versicherungsgruppe: Diese Praxis entspricht nicht der gesetzlichen Definition der Probandenversicherung („die auch leistet“ und nicht „nur leistet“, wenn kein Anderer für den Schaden eintritt).

Hierauf antwortet der GDV in der Sitzung am 15.4.2008:

„Soweit ein Anspruch eines Geschädigten auf Leistungen eines Sozialversicherungsträgers besteht, ist die Vermögenslage des Geschädigten danach nicht gemindert und es ist insofern kein Schaden eingetreten. Der Geschädigte ist in Höhe der in Ziffer 3.1.1 Abs. 2 Satz 2 (s. oben!) beschriebenen Leistungsansprüche materiell abgesichert...“

Ein weiterer Punkt ist die Problematik des § 40 Abs. 1 Ziffer 8 AMG/ § 20 Abs. 1 Nr. 9 MPG bei der Prämiengestaltung

Dieser lautet: „Die klinische Prüfung eines Arzneimittels/ Medizinprodukts darf bei Menschen nur durchgeführt werden, wenn und solange für den Fall, dass bei der Durchführung der klinischen Prüfung ein Mensch getötet oder der Körper oder die Gesundheit eines Menschen verletzt wird, eine Versicherung nach Maßgabe des Absatzes 3 besteht, die auch Leistungen gewährt, wenn kein anderer für den Schaden haftet.“

Betont wird vom GDV das Wort „bei“. Dies bedeute, dass alle Risiken für die Dauer der klinischen Prüfung- also auch alle anderen ärztlichen und pflegerischen Maßnahmen- in die Risiko- (Prämien-) Kalkulation eingehen müssten (Operationen u.ä.).

Hierauf könne die Planung des Studiendesigns entscheidenden Einfluss nehmen!

Hingewiesen wird ferner auf den „Uni-Jahresvertrag“. Diesem zufolge werden die Studien in folgende Kategorien eingeteilt:

- 1) Klinische Prüfungen / Studien der Kategorien A und B gelten ...als mitversichert.
- 2) Klinische Prüfungen/ Studien der Kategorie C werden nach individueller Risikoprüfung und Einzelfalltarifizierung mitversichert.
- 3) Klinische Prüfungen/ Studien der Kategorie D werden grundsätzlich nicht über den Jahresvertrag versichert. Diese Einteilung der Studienkategorien ergibt sich wie folgt:
 - A Klinische Prüfungen von Arzneimitteln ohne invasive Untersuchungen. Injektionen, Infusionen, Legen von Kanülen und Biopsien der Haut werden nicht als invasive Maßnahmen angesehen.
 - B Klinische Prüfungen/Studien von Arzneimitteln mit invasiven Untersuchungen und/oder Behandlungskategorien, sofern diese nicht der Kategorie C zuzuordnen sind.
 - C Klinische Prüfungen/Studien mit >800 Patienten; Dauer von mehr als 8 Jahren; Multinationale Multicenterstudien; Studien mit Schwangeren/ Stillenden ;Studien mit Interferon; Operationen (am Gehirn, am offenen Herz); Studien m. xenogenen Zelltherapeutika, Gentransferarzneimitteln, Xenotransplantationen
 - D Klinische Prüfungen/Studien m. radioaktiven Substanzen; Dauer von > 12 Jahren; Experimentalstudien; Studien ohne Arzneimittel; Studien ohne Versicherungspflicht

Die AVB-Prob/NV-JV für nicht der Versicherungspflicht unterliegende Prüfungen/Jahresvertrag

Die Vertreter der Arbeitsgruppe benennen außerdem dem GDV seit Jahren einen Versicherungsbedarf, bei dem „kleine“ Eingriffe innerhalb von Jahresverträgen zu niedrigen Prämien zu versichern wären. Ein solches Angebot liegt jetzt vor.

Als weiteres Thema werden die Ausschlüsse der Probandenversicherung besprochen. Hierzu trägt Herr Rittner folgende Beurteilung vor:

Die Nutzen-Risiko-Abwägung wurde den AVB mit gesetzlicher Versicherungspflicht entnommen und somit den AMG-Studien angepasst. Hier besteht kein Kontraktionszwang.

Die Gefahrerhöhung wird nur mit zustimmender Bewertung der EK versichert. Versichert ist die Gefahrerhöhung durch erhöhte Risiken in einem substantial amendment nur dann, wenn hierzu eine zustimmende Bewertung der EK vorliegt.

Zum Versicherungsschutz nach Rücknahme, Widerruf oder Ruhensanordnung durch die BOB wird ein klarstellendes Schreiben des HDI vom 20.12.2007 wiedergegeben:

„Wir bestätigen, dass im Rahmen und Umfang der zugrunde liegenden Probandenversicherungsbedingungen für die versicherten Personen auch dann Versicherungsschutz besteht, wenn die Genehmigung der klinischen Prüfung von der zuständigen Bundesoberbehörde gemäß § 42a AMG zurückgenommen oder widerrufen wurde oder das Ruhen der Genehmigung von dieser angeordnet wurde, soweit die weitere Durchführung der klinischen Prüfung in Unkenntnis des genannten Verwaltungsaktes erfolgt ist.“

Weitere Themen sind MPG § 24 Leistungsbewertungsprüfung und Versicherungspflicht und Nichtkommerzielle klinische Prüfungen. In letzteren Zusammenhang wird darauf hingewiesen, dass das BMG den Einschluss nichtkommerzieller Studien in die Unfallkassen der Länder ablehnt. Erwähnt wird ebenfalls ein Beispiel: Nichtleistung der ProbV wegen fehlender Kausalität einer Impfung für die Entstehung eines Autismus.

Der Vortrag von Herrn Rittner endet mit einem Resumé und Ausblick. Die 1997 vom Vorstand des Arbeitskreises eingesetzte Arbeitsgruppe „Versicherungsfragen“ hat in zehnjährigen intensiven Auseinandersetzungen/Verhandlungen mit dem Gesamtverband der Versicherungswirtschaft substantielle Klarstellungen und Verbesserungen der Allgemeinen Versicherungsbedingungen der Probandenversicherung erreicht. Dabei stehen die entscheidenden Verhandlungen zu Risikobegrenzung und Prämiengestaltung noch bevor. Dieser Aufgabe hat sich nunmehr eine von Bundestag und EU geforderte Kommission gestellt, die vom KKS-Netzwerk geleitet und von der Bundesregierung unterstützt wird. Dort werden einige Mitglieder der Arbeitsgruppe weiter für die Verbesserung des Probandenschutzes eintreten.

Diskussion: Angesprochen wird die Probleme des Follow-ups, für den unterschiedliche Anforderungen bestehen, sowie die Problematik von Risikoabschätzungen. Diese seien auf Anfrage vorzulegen. Dagegen kann zwar die Police angefordert werden, nicht jedoch der Versicherungsvertrag. Wie oft eine Probandenversicherung gezahlt habe, wird ebenfalls gefragt. TeGenero habe jedenfalls gezahlt, wobei die Versuchsteilnehmer aufgrund der höheren Versicherungssumme wahrscheinlich in Deutschland besser gestellt gewesen wären. In 2007 wurden 130 Fälle gemeldet und ca. 100 Schadensfälle, zu denen jedoch keine Details vorliegen.

Zweiter Teil der Sommertagung am 14. Juni 2008, Mitglieder, Beginn 9.00 Uhr, Ende 16.00

2.1. Beirat für Grundsatzfragen

Herr Taupitz, Mannheim

Moderation: Herr Doppelfeld

Herr Taupitz stellt die Dokumente für die Patienten/Probandeninformation und –Einwilligung jeweils für AMG- und für MGP-Studien vor. Diese Texte wurden am 29.4.2008 in elektronischer Version als Beschlussvorlagen an die Mitglieder gesandt. Daraufhin gingen zwei Änderungsanträge der EK Marburg ein, die in die Diskussion und Beschlussfassung der Tagung einbezogen wurden.

Die Dokumente wurden einzeln Punkt für Punkt durchgegangen und im Ergebnis wie aus der Anlage ersichtlich beschlossen. Betont wurde, dass es sich nicht um Texte für individuelle Studien handelt, sondern um Musterformulare. Bezogen auf das Merkblatt wird zudem darauf hingewiesen, dass der Text keine vollständige Rechtsberatung zu komplexen Fragen (z.B. zur Einwilligung bei der Behandlung von Minderjährigen, zur Notfallbehandlung) liefern kann.

1. Merkblatt zur Verwendung der Mustertexte für Patienten und Probandeninformation und -einwilligung.
Das Merkblatt wird in der korrigierten Fassung einstimmig angenommen.

2. Patienteninformation bei AMG-Studien

Hierzu liegen zwei förmliche Anträge der Marburger Kommission vor. Zum einen soll der Hinweis auf die Ethikkommission gestrichen werden; dies wird bei vier Gegenstimmen und einer Enthaltung abgelehnt. Zum anderen soll die Passage, wonach die Teilnehmer an der Studie „gemäß dem AMG versichert“ sind, verändert werden; auch dieser Antrag wird (bei drei Gegenstimmen und einigen Enthaltungen) abgelehnt. Nach ausführlicher Diskussion dieser und anderer Punkte wird das Dokument wie aus der Anlage ersichtlich angenommen (4 Gegenstimmen und 1 Enthaltung).

3. Probandeninformation und –Einwilligung bei AMG-Studien

Auch bezüglich dieses Dokuments werden verschiedene Formulierungen im Detail diskutiert. Die Abstimmung über den Text ergibt eine Mehrheit von 0 Gegenstimmen bei 3 Enthaltungen.

4. Patienteninformation und –Einwilligung bei MPG-Studien

Nach der Diskussion verschiedener Formulierungen, vor allem in Angleichung an die Texte bezüglich AMG-Studien, wird der Text ohne Gegenstimme bei einer Enthaltung angenommen.

5. Probandeninformation und –Einwilligung bei MPG-Studien

Der Text wird ohne Gegenstimme bei einer Enthaltung angenommen.

Herr Taupitz und der Vorsitzende danken allen Teilnehmern für die konstruktiven Vorschläge und konzentrierte Diskussion. Der Vorsitzende versichert, dass die nun nach langer Diskussion verabschiedeten Papiere so schnell wie möglich auf die Homepage gestellt werden. Damit werde die Funktionsfähigkeit und Einigkeit des Arbeitskreises gezeigt und sein erfolgreiches Bemühen um Vereinheitlichung dokumentiert. Herr Taupitz kündigt an, dass sich der Beirat für Grundsatzfragen der Aufgabe widmen wird, einen Mustertext zur Verwendung von Blutproben etc. zu erarbeiten.

2.2. Arbeitsgruppe „SOPs“

Frau Knupfer, Stuttgart

Moderation: Herr Doppelfeld

Frau Knupfer fasst einleitend kurz die bisherige Tätigkeit und die Ziele der Arbeitsgruppe SOPs zusammen. Es könne heute ein erstes Etappenziel erreicht werden: Die Mustertexte zum Bewertungsverfahren von multizentrischen klinischen Arzneimittelprüfungen wurden überarbeitet und den Mitgliedern des Arbeitskreises am 29.4. als Beschlussvorlagen elektronisch zugesandt. Es handele sich dabei um den kleinsten Schritt der Harmonisierung. Weitere Schritte werden in einem kurzen Ausblick in Aussicht gestellt: die Bewertung nachträglicher Änderungen (§ 10 GCP-V) und die Regelung des entsprechenden Schriftverkehrs per Mail, Fax, Post, die Erarbeitung von Checklisten zur Bewertung verschiedener Studienarten unter Beachtung der jeweiligen gesetzlichen Vorgaben und Guidelines. Kurz wird daran erinnert, dass SOPs (Standard Operating Procedures) Standardarbeitsanweisungen sind, also Dokumente, welche das Vorgehen innerhalb eines Arbeitsprozesses beschreiben. Das Ziel bestünde in einer Vereinfachung/Harmonisierung des Vorgehens (alles Formalen), der Vermeidung unnötiger Schreiben, der Zeit- und Kostenersparnis für alle Beteiligten und einer verbesserten Konzentration auf Inhalte. Betont wird dabei, dass es sich hier nur um Vorschläge handele, die ein Mindestmaß dessen enthielten, was dringend in den Texten stehen sollte und möglichst an gleicher Stelle. Ergänzungen und individuelle Anpassungen seien jederzeit möglich.

Vor dem Beschluss über die Mustervorlagen wird festgehalten, dass alle Ethik-Kommissionen Gelegenheit zur Stellungnahme hatten. Für ihre Vorschläge wird den Ethik-Kommissionen der Ärztekammern Nordrhein, Rheinland-Pfalz und Saarland gedankt.

Die Abstimmung und Diskussion im Einzelnen:

Mustertext 01- Eingangsbestätigung ohne Mängel als federführende Ethik-Kommission

Die Bedenken des Vorstandes werden berücksichtigt. Keine Gegenstimme, mit 2 Enthaltungen angenommen.

Mustertext 02 - Eingangsbestätigung mit Mängeln als federführende Ethik-Kommission

Ohne vorherige Änderung, ohne Gegenstimme, mit 2 Enthaltungen angenommen.

Mustertext 03 - Eingangsbestätigung nach Mängelbehebung als federführende Ethik-Kommission

Ohne vorherige Änderung, ohne Gegenstimme, mit 3 Enthaltungen angenommen.

Mustertext 05 - Zustimmende Bewertung als federführende Ethik-Kommission

Diskutiert werden die revidierte Fassung vom 25.4.08 und der Umstand, ob es nach jeweiligem Landesrecht ein Widerspruchsverfahren noch gebe oder nicht. Der fragliche Passus wird entsprechend geändert.

Die geänderte Fassung wird ohne Gegenstimme und bei drei Enthaltungen angenommen.

Mustertext 06 - Versagung der zustimmenden Bewertung als federführende Ethik-Kommission

Diskutiert wird die revidierte Fassung vom 25.4.08. Die geänderte Fassung wird ohne Gegenstimme und bei drei Enthaltungen angenommen.

Mustertext 07 - Eingangsbestätigung ohne Mängel als beteiligte Ethik-Kommission

Diskutiert wird die revidierte Fassung vom 25.4.08. Die geänderte Fassung wird ohne Gegenstimme und bei drei Enthaltungen angenommen.

Mustertext 08 - Eingangsbestätigung mit Mängeln als beteiligte Ethik-Kommission

Die Formulierung der Fristen wird nach kurzer Diskussion angepasst. Die geänderte Fassung wird ohne Gegenstimme und bei zwei Enthaltungen angenommen.

Mustertext 09 - Eingangsbestätigung nach Mängelbehebung als beteiligte Ethik-Kommission

Diskutiert wird die revidierte Fassung vom 25.4.08. Formulierungen werden im Detail angepasst. Die geänderte Fassung wird ohne Gegenstimme und bei zwei Enthaltungen angenommen.

Mustertext 10 - Bewertung von Prüfer(n) und Prüfstelle(n) als beteiligte Ethik-Kommission

Diskutiert wird, ob die Liste der Prüfer vollständig sein müsse. Der Vorsitzende weist darauf hin, dass dies gesetzlich vorgeschrieben sei, daher seien alle Prüfer zu nennen. Der Text wird entsprechend geändert.

Die geänderte Fassung wird mit einer Gegenstimme und zwei Enthaltungen angenommen.

Mustertext 04 Inhaltliche Nachforderung als federführende Ethik-Kommission

Dieser Text wird abschließend diskutiert, da einiges im Vorfeld angemerkt wurde. Geändert wird schließlich die gesetzliche Tagesfrist ohne die Erwähnung, wann die Frist weiterläuft. Die Mustertexte 01 und 03 werden ebenfalls geändert, so dass die genaue Dauer weggelassen wird. Die geänderte Fassung wird ohne Gegenstimme und mit drei Enthaltungen angenommen.

Abschließend wird der Vorschlag diskutiert, die weibliche Form ebenfalls zu verwenden. Der Vorstand sucht zusammen mit Frau Knupfer nach einer Lösung. Es wird der Dank der Arbeitsgruppe und des Vorsitzenden an die Mitglieder des Arbeitskreises für die Beteiligung und die nun schnelle Einigung ausgesprochen.

Die Arbeitsgruppe wird wie vorgesehen für die Wahldauer des Vorstandes weiter bestehen.

2.3. Umfrage 2007

Herr Striebel, Mannheim

Moderation: Herr Rittner

Die Ergebnisse der Umfrage sind an folgender Stelle zugänglich: \$\$

Diskussion: Der Vorsitzende merkt an, dass insbesondere die Zunahme der monozentrischen Studien und die Gebührenreduktion bedeutsam seien. In Österreich beispielsweise sei dagegen ein Rückgang zu verzeichnen, unter anderem wegen Versicherungskosten und Gebühren. Diskutiert werden die absoluten Zahlen zu AM-Studien im Vergleich zu den Zahlen des BfArM. Es wird darauf hingewiesen, dass hier die Zahl der Anträge genannt ist, nicht die der einzelnen Studien, denn es gehe um den Arbeitsumfang, nicht um die Gesamtzahl der Studien. Es werden Vorschläge gemacht, dass die Ethik-Kommissionen, die die reinen Bearbeitungsfristen und Stop-clock-Zeit dokumentieren diese Zahlen liefern. Außerdem die Zahl der Studien, die ohne Änderungen abgelehnt werden. Beide Vorschläge scheitern daran, dass die Zahlen nicht vorliegen. Es soll versucht werden, die Zahlen in Zukunft aufzunehmen. Besprochen wird eine Anfrage aus Wien, mit der zahlreiche Daten erhoben werden. Die Mehrheit sieht diese Anfrage als schwer zu beantworten an.

2.4. Antragsunterlagen

Herr Doppelfeld

Der Beschluss der vier Amendments vom 12.11.2005 muss geändert werden. Die Beschlussvorlagen wurden am 29.4.2008 in elektronischer Version zugesandt. Änderungen sind in zwei Punkten notwendig:

1. Die Streichung von Rekrutierungsanzeigen unter nichtbewertungspflichtige Änderungen nach GCP

Die Änderung wird ohne Gegenstimme und Enthaltung einstimmig angenommen.

2. Nachmeldung von Prüfern als Non-Substantial-Amendment, Klarstellung: Eine Bewertung wird auch bei Nachmeldung vorgenommen.

Es wird der Vorschlag unterbreitet, dass alle Prüfer bewertet werden sollen. Dies bedeute jedoch einen erheblichen zusätzlichen Arbeitsaufwand, vor allem bei Universitätskliniken. Eine Änderung des Gesetzes sei noch offen. Der Antrag wird nach weiterer Diskussion um den Prüferbegriff mit einer Gegenstimme und zwei Enthaltungen angenommen.

2.5. Berichte der Arbeitsgruppen

Moderation: Herr Wiesing

Datenbanken

Herr Brückner, Ulm; Herr Grass, Köln

Herr Grass stellt den Bericht der Arbeitsgruppe vor. Die Entwicklung elektronische Antragsformulare sei einer der Schwerpunkt der letzten Monate gewesen. Hierbei wurden insbesondere auch Schnittstellen zum Deutschen Studienregister (DRKS) berücksichtigt und mit Vertretern des DRKS diskutiert. Die EKDocMap („Ulmer Datenbank“) ist wesentlich weiterentwickelt und evaluiert worden. Im Einzelnen wurden im Workshop der Arbeitsgruppe in Ulm am 15.05.2008 die Bearbeitung von Teststudien sowie die Fehleridentifikation besprochen. Hierbei wurden notwendige Leistungsmerkmale diskutiert. Die Arbeitsgruppenmitglieder hatten die Möglichkeit, die Evaluation in einer ersten Testversion in ihren Geschäftsstellen fortzuführen.

Bei den elektronischen Antragsformularen liegt der folgende Stand vor: Das Einlesen des EudraCT-xml ist in EKDocmap bereits jetzt implementiert, die elektronische Erstellung von Modul 2 als xml-Datei ist geplant. Zurzeit liegt das Modul 2 dem Antragsteller und somit der Ethik-Kommission nur als Papierfassung oder pdf-Datei vor, die nicht strukturiert in eine Datenbank feldbezogen eingelesen werden kann. Zur Erstellung der Modul-2-xml-Datei gibt mehrere mögliche Alternativen: Die Eingabe auf einem zentralen webbasierten Server (keine Speicherung der Daten auf diesem Server), ggf. eine Software zum Download zur Offline-Erstellung. Die so generierte xml-Datei kann vom Antragsteller auf CD gebrannt und eingereicht werden. Hierdurch entstünde jeweils eine erhebliche Arbeitserleichterung in der Geschäftsstelle.

Zur Problematik der Schnittstellen ist anzumerken, dass offene Schnittstellen es erlauben, dass Daten auch in andere, nicht EKDocMap Datenbanken eingelesen werden können. Im Optimalfall seien bei möglichst allen Studientypen die Daten elektronisch einlesbar. Zu bedenken sei dabei, wie Mehrarbeit für die Antragsteller zu vermeiden sei. Synergien sind dabei zu nutzen und der mögliche Datenfluss bei verschiedenen Studientypen ist zu berücksichtigen. Ein wesentlicher Aspekt ist hierbei, dem Antragsteller Doppelarbeit soweit wie möglich zu ersparen und möglicherweise sogar einen Zugewinn für alle beteiligten Parteien zu schaffen. Die EKDocMap könnte hierbei mit Einwilligung des Antragstellers Daten an das DRKS weiterleiten, was auf Seiten des Antragstellers eine Arbeitserleichterung und auf Seiten des DRKS mit direktem Nutzen für die Ethik-Kommissionen zu einem vollständigeren Datensatz führen könnte. Um eine Mehrbelastung des Antragstellers zu vermeiden wurde geprüft, an welchen Stellen bereits jetzt die notwendigen Daten elektronisch vorliegen. Für Studien nach AMG ist dies für das Modul 1 und geplant für das Modul 2 der Fall. Bei Studien nach dem MPG liegen strukturierte Daten mit der Anzeige beim DIMDI vor. Mit dem DIMDI wurde deswegen bereits Kontakt aufgenommen. Für andere Studien wäre eine elektronische Erstellung eines Formulars bestehend aus dem WHO-Minimum Dataset und dem Modul 2 in Erwägung zu ziehen. Einige wenige, je nach Studientyp jedoch unterschiedliche Angaben fehlen dabei in den Formularen, wenn diese zugleich zur Registrierung dienen sollen. Z. B.: Primary Sponsor (hier: Geldgeber) (MPG und andere), In-/Exclusion-Criteria (MPG und andere), Date of first enrolment (AMG und andere), Target sample size (andere), Outcomes (ev. aus Hypothesen in Modul 2 ableitbar). In Erwägung zu ziehen ist daher eine dynamische Ergänzung von Modul 2 („Modul 2 + x“).

Abschließend werden noch folgende Themen für die nächsten Monate benannt: Der Einsatz von EKDocmap in der Praxis ist angestrebt, die Entwicklung der Webschnittstelle für Modul 2, und der Abgleich der Schnittstellen. Die entwickelten elektronischen Antragsformulare sollen zur im November 2008 zur Abstimmung gebracht werden.

Herr Brückner berichtet über den Stand der EKDocmap-Datenbank. Diese sei 3-4 Monate zurück. Der Grund sei die Replizierung der Daten auf die Zentrale. Dabei gebe es Probleme mit Konfliktsituationen, die durch einen gleichzeitigen Zugriff entstünden. Gegenwärtig laufe ein Test der Belastbarkeit des Systems unter späteren Bedingungen bis Ende Juni. Dann sind weitere Arbeiten an der DB vorgesehen. Die weitere grobe Zeitplanung sehe vor, dass eine Testversion (nicht für den Produktivbetriebe) bis Juli verfügbar sei und andere EK im September die Datenbank testen könnten. Bei der Jahrestagung sei geplant, dass die DB freigegeben werden kann.

Diskussion: Angesprochen wird die direkte Datenvermittlung an das DRKS und ob die Ethik-Kommissionen Zusatzaufgaben übernehmen sollten, anstatt sich auf ihre Kernaufgabe zu beschränken. Es ist jedoch davon auszugehen, dass diese Datenvermittlung einfach zu realisieren ist: über eine Webschnittstelle könnte ein Datensatz an das Register, der andere an die Ethik-Kommission weitergeleitet werden. Ein Problem besteht darin, dass die Weiterleitung unter die Zuständigkeit des Sponsors bzw. des Antragsstellers fällt. Die juristische Seite sei noch unklar. Es wird insgesamt festgestellt, dass ein Beitrag zum zentralen Register zu leisten sei, da ein solches jahrelang ein Wunsch der Ethik-Kommissionen gewesen sei. Ferner handele es sich bei der Registrierung der Studie um eine Serviceleistung der Ethik-Kommission im akademischen IIT-Bereich. Vor der Publikation sei dies auch eine zu erfüllende Anforderung, wodurch zur Verbesserung des Images der EK bei dieser Gruppe von Antragsstellern beigetragen werde. Der Nachweis der Registrierung für die Publikation sei dabei noch ein Problem, das geklärt werden müsse. Die Verantwortung bliebe beim Sponsor, die Rückmeldung an diesen werde durch das Register vorgenommen. Hingewiesen wird ebenfalls auf einen Austausch mit Herrn Antes von der Deutschen Cochrane-Gruppe.

Forschung an nichteinwilligungsfähigen (Notfall-) Patienten

Herr Brückner, Ulm

Der Vorstand der Arbeitsgruppe sieht eine Diskrepanz zwischen der medizinischen Notwendigkeit einer klinischen Prüfung und der fehlenden juristischen Basis. Eine Betrachtung beider Seiten sei unerlässlich und hierzu sollte ein Papier erarbeitet werden. Mitglieder der Gruppe haben in den letzten 1,5 Jahren in 8 Sitzungen einen solchen Text verfasst. Diese Meinungsäußerung der AG wurde von Herrn Doppelfeld an die Mitglieder verschickt. Anregungen und Ergänzungen sollten nun wiederum an die AG geschickt werden. Diese werden dann im September diskutiert und dann unter dem Namen der AG publiziert.

Diskussion: Die medizinische Notwendigkeit sei klar. Es gebe unterschiedliche so genannte Standardtherapien, je nach Zentrum, bei Herzinfarkt oder Schlaganfallpatienten. Eine einheitliche, geprüfte Vorgehensweise sei geboten. Das Papier sei noch kein abschließender Vorschlag, zuerst sollte hier in die interne Öffentlichkeit des Arbeitskreises gegangen werden, dann sollen weitere Meinungen gesammelt werden. Zur Placebo-Problematik wird festgehalten, dass Placebo nur als add-on verwendet werden sollte. Weitere Probleme bestünden in der Absprache mit den Gerichten bei multizentrischen Studien. Insgesamt soll das geplante Papier keine Leitlinie sein, sondern zum Gegenstand haben, wie eine klinische Prüfung in der Praxis durchgeführt werden kann. D.h. wie man in der rechtlich unklaren Situation als Sponsor oder Ethik-Kommission vorgehen kann, um dem Selbstbestimmungsrecht des Patienten Rechnung zu tragen. Es wird lediglich ein Bezug zu AM-Studien hergestellt und man beschränkt sich zunächst auf diesen Bereich. Der geplante Zeitplan sieht die nächste Sitzung bis Ende September vor, möglicherweise sei eine weitere Sitzung nötig. Der Bericht darüber wird bei der nächsten Jahrestagung vorgestellt. Ein Hinweis auf die Patientenverfügung sei dabei ergänzenswert.

2.5. Erfahrungsaustausch und Verschiedenes

Moderation: Herr Doppelfeld

Nierentransplantation bei Blutgruppeninkompatibilität (EK Gießen)

Bei der EK liegt eine Anfrage vor, der zufolge ein neues Verfahren der Nierentransplantation bei AB0-Inkompatibilität im Rahmen einer Studie untersucht werden soll. Es sollen Daten zu einem bereits an mehreren Zentren üblichen und von den Krankenkassen bezahlten Verfahren gesammelt werden. Das Problem besteht darin, dass dabei der Einsatz von Arzneimitteln außerhalb der Zulassungsindikation erfolgt. Das Verfahren wird

derzeit im Rahmen von individuellen Heilversuchen durchgeführt und ist von hohem wissenschaftlichem und ethischem Interesse (Erleichterung der Nierentransplantation auch bei nicht kompatibelem Spender, Reduktion der dialysepflichtigen Wartezeit). In der Diskussion wird festgehalten, dass es sich um eine Erweiterung der Indikation handele und daher um eine Studie nach AMG. Die Frage wird gestellt, ob eine solche Datenerhebung nicht als Anwendungsbeobachtung gelten könne. Bei der AWB liegt jedoch die Bedingung vor, dass sie innerhalb des Indikationsbereichs durchgeführt werde. Ein ähnlicher Fall liege bei einer Studie zu Fluoreszein vor, wobei es sich nach der zuständigen Landesbehörde um eine AMG-Studie handele. Die Gießener Ethikkommission bittet um Erfahrungsaustausch mit den anwesenden Ethikkommissionen, da das Verfahren auch an anderen Zentren durchgeführt wird. Ein industrieller Sponsor sei nicht zu finden, andererseits wird vom Antragsteller auf den erheblichen administrativen und finanziellen Aufwand eines solchen IIT hingewiesen, den er nicht realisieren könne. In der Diskussion werden die Gießener Bedenken bestätigt, Vorsicht sei beim Ratschlag geboten, einen Heilversuch durchzuführen. . Eventuell sei ein Kompromiss mit der Kasse möglich. Ferner bestünde die Möglichkeit, Mittel für AMG-Studien von der öffentlichen Hand zu erhalten (BMBF, etc.). Laut GBA können Prüfer solche Fälle mit den Kassen abwickeln. Öffentliche Förderer begegnen der Aussage „Das finanziert keiner“ mit Skepsis. Dem BMBF zufolge kann das für klinische Studien vorgesehene Geld nicht sinnvoll ausgegeben werden, weil nicht genügend gute Anträge vorgelegt werden. Finanzielle und komplexe Gründe sind daher skeptisch zu beurteilen.

Als weiterer Fall wird dabei besprochen, wie Projekte in der Lehre beurteilt werden. Es handelte sich dabei um eine Anfrage des Praktikums der Physiologie nach einer ethischen Beratung. Der Fall betraf die freiwillige, nicht-indizierte Einnahme eines Medikaments durch Studenten, um die Funktionsweise der Nieren kennen zu lernen. Vergleichbare Fälle sind auch bei anderen Ethik-Kommissionen bekannt. Es wird dabei festgehalten, dass jede interventionelle Studie an Studenten das Votum einer EK benötigt: Die Ausbildungsforschung ist dabei von der Lehre von Forschung zu unterscheiden.

Einsatz von Herzschrittmachern (EK Gießen)

Die Gießener Ethikkommission bittet um Erfahrungsaustausch zu einer Studie von Pädiatern mit Einsatz von Erwachsenen-Herzschrittmachern zur Resynchronisationstherapie bei Kindern. Laut Auffassung der EK falle diese unter das MPG und sei daher versicherungspflichtig. Es gäbe zwar eine CE-Certifizierung, dabei sei aber unklar, ob darin diese Altersgruppe beinhaltet ist. Bedenken hinsichtlich der zusätzlichen Belastung wurde geäußert, Versicherer waren nicht bereit zu versichern. Der zuständigen Landesbehörde zufolge handelte es sich hierbei um keine MPG-Studie. Mehrere Ethikkommissionen hatten trotz zunächst diskutierter Bedenken dem Vorhaben als Nicht-MPG-Studie zugestimmt. Trotz der vorliegenden CE-Zertifizierung sieht die Gießener EK allerdings die Notwendigkeit zumindest einer MPG-analogen Versicherung gegeben und wird der Studie nur unter dieser Voraussetzung zustimmen.

Auflistung aller Prüfer in den Stellungnahmen in den Voten.

Dieses Problem wurde schon zuvor besprochen.

Abweichendes Votum nach Wechsel des LKP (EK-Westfalen-Lippe, Münster, Köln)

Wurde ebenfalls weiter oben schon diskutiert. Einige Punkte zum Thema „Prüfer“ wurden noch besprochen. Das Ergebnis der Diskussion im BFARM um die separate Definition für den HP und den 2. Prüfer wurde im Gesundheitsministerium nicht begrüßt. Dieses Thema wird neu diskutiert.

Wird von den EK gewünscht, dass Prüfer jeweils nach zwei Jahren ein Examen ablegen müssen? Das BMG hat diesem Vorschlag nicht zugestimmt. Unterschiedliche Verantwortlichkeiten sind zu definieren.

Die Einführung des Begriffs „Subinvestigator“, der dem des „Prüfers“ entsprechen soll, wird vorgeschlagen. Feststellung, dass der Prüfer der Koordinierungsfunktion nicht gerecht geworden ist. Hierbei lägen keine unterschiedlichen Anforderungsprofile vor.

Umgang mit Problemfällen (EK Köln)

Die Frage wird gestellt, wie man damit umgeht, wenn man als EK vom Abweichen von schriftlich festgelegten Vorgangsweisen erfährt. Zwei verschiedene Fälle und unterschiedliche Reaktion sind bekannt geworden.

In einem PZ in Hessen lag massiver Betrug vor, die federführende Ethik-Kommission in Köln hat ihre zustimmende Bewertung teils widerrufen. Ein ähnlicher Fall lag in einem PZ in Köln vor, wobei die beteiligte EK eine Meldung an die Behörden vorgenommen hat wegen eines Verstoßes gegen arzneimittelrechtliche Bestimmungen. Fraglich bleibt die Zuständigkeit: liegt diese bei der beteiligten oder der federführenden EK? Die Auseinandersetzung mit dem Prüfer bleibe dabei Sache der lokalen EK. Gefragt wurde auch danach, wer meldet? Es gibt hier einen Unterschied der LÄK und der Universität und daher keine einheitliche Lösung. Die

Zustimmung zur Prüfstelle zurückziehen kann jedoch nur die federführende Ethik-Kommission. Welche Möglichkeit gibt es dafür nach dem Berliner Urteil? Dies sei noch zu klären. Eine Rücknahme des Votums wird auch empfohlen, wenn das Berliner Urteil bestätigt wird

Effektive Empfängnisverhütung.

Diskutiert wurden mit dem Gynäkologen die Fußnoten der ICH-Guideline. Dort gefordert ist eine Empfängnisverhütung mit Pearl-Index kleiner 1, also z.B. eine Verhütung durch doppelte Barriere, wozu es unterschiedliche Meinungen gibt.

Die Leitlinien der Gynäkologen mit Angabe des Pearl-Index sind jedoch allgemein zugänglich.

Ein Problem liege bei der hormonellen Erstverhütung bei Minderjährigen nur aufgrund von Studienteilnahme vor. Europäische Guidelines helfen im Einzelfall nicht dabei weiter. Studienspezifische Betrachtungen seien dazu notwendig, z.B. problematische Empfehlungen bei verschiedenen Studien; die Indikation der Studie muss mitberücksichtigt werden. Eine studienbedingte hormonelle Erstverhütung bei Minderjährigen sei jedoch Grund für einen Studienausschluss.

Steuerfrage (EK Bochum und Lübeck)

Dort werden Gebühren steuerlich veranlagt und es wird gefragt, ob dies bei anderen EK ebenfalls geschieht. Andere Fälle sind im Arbeitskreis nicht bekannt.

Auswirkungen der Clinical Trials Directive

Angesprochen werden Umfragen des Studienforums in Wien. Es gehe dabei um die Vereinheitlichung der EK in Europa in verschiedenen Hinsichten, insbesondere bei der Entscheidungspraxis.

Ein zweites Ziel bestünde darin, die gesamte medizinische Forschung am Menschen zu kontrollieren, nicht nur die klinische Prüfung von Arzneimitteln.

Sollte man diese Fragebogen beantworten? Die BOB wollten von sich aus verzichten, sind dann aber angewiesen worden, zu antworten. Eine Antwort durch den Arbeitskreis ist nicht möglich, weil Bezug auf lokale Gegebenheiten genommen wird. An Herrn Sudhop und Herrn Kraft will man die Frage stellen, warum die Behörden zunächst den Fragebogen nicht beantworten wollten. Es gibt dabei die Tendenz von Wien und des Zentrums die Netzwerke, in D, F und Ö, zu umgehen und direkt die lokalen EK anzugehen. Eine Antwort ist dabei freiwillig. Ist eine Einigung nötig? Da sonst ein schlechtes Bild entstehen könnte, wäre eine solche wünschenswert. Daher wird ein Meinungsbild ermittelt, wonach der Fragebogen nicht zu beantworten sei.

Schlusswort und Dank des Vorsitzenden, Hinweis auf die Jahrestagung am 14. und 15. November 2008

Tübingen, den 10. September 2008

Dr. phil. Hans-Jörg Ehni

Prof. Dr. med. Dr. phil. U. Wiesing

Prof. Dr. med. Elmar Doppelfeld