

Anhang

**Dokumentation der 26. Jahresversammlung des Arbeitskreises
Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland am
14. und 15. November 2008 in Berlin, Bundesärztekammer, Berlin**

1 Protokoll der 26. Jahresversammlung

2 Beschlussfassungen

Protokoll der 26. Jahresversammlung des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland am 14. und 15. November 2008 in Berlin, Bundesärztekammer

**Erster Teil der Jahresversammlung am 14. November 2008: Mitglieder und Gäste.
Anwesend laut Anwesenheitsliste, einzusehen bei der Geschäftsstelle des
Arbeitskreises.**

Beginn: 14.00 Uhr, Ende: 19.00 Uhr

1.1. Begrüßung

Herr Doppelfeld, Köln

„Meine sehr verehrten Damen und Herren,

zur 26. Jahresversammlung unseres Arbeitskreises im Hause der Bundesärztekammer begrüßen wir Sie sehr herzlich.

Vor allem anderen danken wir der Bundesärztekammer so wie der Hans-Neuffer-Stiftung für die uneingeschränkte administrative und finanzielle Förderung unserer Tätigkeit.

Gerne heißen wir Vertreterinnen und Vertreter von Bundesministerien und Bundesoberbehörden willkommen: Frau Dr. Geissler und Herrn Hofmann für das Bundesministerium für Gesundheit. Zum ersten Male begrüße ich in unserem Kreise Frau Mittelstaedt, Bundesministerium der Justiz. Frau Mittelstaedt hat kürzlich zusammen mit Frau Schewior, die leider in letzter Minute ihre Teilnahme absagen musste, in der Nachfolge von Frau Dr. Schneider die Leitung des für uns zuständigen Referates im Bundesministerium der Justiz übernommen.

Gerne begrüße ich Frau Lerch, Robert-Koch-Institut und Herrn Direktor und Professor PD Dr. Sudhop, BfArM. Herrn Dr. Sudhop haben wir für die Leitung der Konsultationsgruppe und seinen Bericht über die heutigen Beratungen zu danken. Schließlich gilt unser Gruß Herrn Prof. Dr. Dr. Wiesing, dem Vorsitzenden der Zentralen Ethik-Kommission bei der Bundesärztekammer.

Wie Sie wissen befürwortet der Arbeitskreis seit langem die Etablierung eines Registers zur Erfassung aller klinischen Studien, die in der Bundesrepublik Deutschland durchgeführt werden. Dieses Register wurde vor wenigen Monaten unter dem Namen „Deutsches Register klinischer Studien“ eingerichtet und hat inzwischen seine Tätigkeit aufgenommen. Wir freuen uns, dass Frau Dr. Dreier, die ich herzlich begrüße, uns im ersten Vortrag des heutigen Nachmittags dieses Register vorstellen wird.

Bei der weiteren Gestaltung des Programms für die nächsten Stunden haben wir Themen berücksichtigt, die im Kreis unserer Ethik-Kommissionen und darüber hinaus eine besondere Aktualität genießen. Hier handelt es sich um den Widerruf einer befürwortenden Stellungnahme, um den Umgang mit Fehlverhalten von Prüfern sowie die medizinische Forschung mit Radionukliden. Für die Abhandlung der letztgenannten Themen konnten wir ausgewiesene Vortragende aus unserer Mitte gewinnen. Ich begrüße Sie zusammen mit den anderen Referenten und Moderatoren aus unserem Kreise pauschal und danke Ihnen sehr herzlich für Ihre Bereitschaft zur Mitarbeit bei der Programmgestaltung.

In den seit der Sommertagung vergangenen Monaten hatten Vorsitzender und Mitglieder des Vorstandes eine Reihe von Einzelanfragen aus dem Kreise der Mitglieder oder von anderen Fragestellern zu beantworten. Auf Einzelheiten gehe ich nicht ein.

Ich habe Ihnen bei der Eröffnung der Sommertagung über unsere Anfrage bei der KMK und der GMK zum Thema „Erhebung von Gebühren für die Tätigkeit von Ethik-Kommissionen“ berichtet.

Die seinerzeit angekündigte Stellungnahme der KMK steht noch aus. Inzwischen hat die Konferenz der Gesundheitsminister geantwortet. Es wurde mitgeteilt, die Kosten für die Tätigkeit der Ethik-Kommissionen seien vor Ort zu kalkulieren als Grundlage zu erhebender Gebühren. Eine Vereinheitlichung könne es daher kaum geben. Die GMK wird folglich keine Initiative ergreifen. Es fehlt in der Antwort der GMK nicht der Hinweis auf die verfassungsrechtlichen Schranken für die Einführung bundeseinheitlicher Gebühren für die Erledigung von Aufgaben, die in der Verantwortung der Bundesländer liegen.

Wie im Juni 2008 schon ausgeführt, wird für Ende dieses Jahres ein Entwurf für die Novellierung der GCP-Verordnung erwartet. Auf der Grundlage des Vortrages von Herrn Prof. Wessler bei der 9. Sommertagung – Sie hatten dem Inhalt zugestimmt – hat der Vorstand inzwischen dem Bundesministerium für Gesundheit seine Vorschläge für die Änderung der GCP-Verordnung unterbreitet. Eine Kopie des Schreibens erhielten Sie am

2. November 2008.

Angesprochen hatte ich bei der Sommertagung die Intentionen der Deutschen Akademie für Kinder- und Jugendmedizin, für Projekte pädiatrischer Forschung harmonisierte Beurteilungskriterien zu erarbeiten. Der damalige Generalsekretär, Prof. Dr. Dr. h.c. Niethammer, hat unser Angebot zur Mitarbeit an diesem Projekt seinem Nachfolger als Generalsekretär zugeleitet. Die DAKJ ist bisher jedoch nicht auf unseren Vorschlag eingegangen.

Bei der Sommertagung hatten wir ursprünglich vereinbart, dass der vom Studienforum in Wien versandte Fragebogen „Auswirkungen der Clinical-Trials-Directive“ (ICREL) unbeantwortet bleiben sollte.

Nach Abschluss unserer Tagung wurde uns u.a. vom BfArM geraten zu prüfen, ob diese Entscheidung den Interessen der Ethik-Kommissionen nütze. Ich habe daher in einer Umfrage bei den Mitgliedern eine Meinungsbildung herbeigeführt mit dem Ergebnis, der Vorstand möge auf der Grundlage der jährlichen Umfrageergebnisse den Fragebogen pauschal beantworten.

Der Vorstand hat den mit erheblichem Aufwand zu beantwortenden Fragebogen zeitgerecht dem Adressaten zugeleitet. Eine Kopie ging Ihnen am 23. Juli 2008 zu.

Reaktionen auf die mit Ihnen vereinbarte pauschale Antwort ließen nicht auf sich warten. Das Studienforum in Wien bat dringend darum, detaillierte Angaben zu den einzelnen Ethik-Kommissionen nachzureichen. Ich habe mit Blick auf unser Meinungsbild „pauschale Antwort“ und im Hinblick auf die mit einer detaillierten Antwort verbundene erhebliche Arbeitsbelastung diese Bitte abgelehnt.

Auch der Hintergrund dieser Umfrage erhellte sich in dem Gespräch mit dem Wiener Forum. Wie Sie wissen, wurde die Umfrage als Projekt von der Europäischen Kommission ausgeschrieben. Um die Durchführung hat sich das European Forum for Good Clinical Practice mit Erfolg beworben. Allerdings wurde das zugrunde liegende Konzept von einem Biometriker der Universität Lyon erarbeitet. Auch dieser hat mich übrigens persönlich um die Vorlage detaillierter Daten gebeten.

Ich habe in beiden Gesprächen kritische Fragen zu der Beteiligung an dem vom European Forum for Good Clinical Practice durchgeführten Projekt gestellt. Hier erhielt ich die nahezu klassische Antwort: Man beteilige sich, um die Dinge in den richtigen Bahnen zu halten. Die Ergebnisse der Fragebogenaktion sollen bei einer Konferenz am 2. Dezember 2008 in Brüssel erörtert werden. Herr Prof. Rittner, unser Stellvertretender Vorsitzender, wird bei dieser Gelegenheit den Arbeitskreis vertreten.

Am gestrigen 13. November 2008 haben wir unser erstes Fortbildungsseminar in der Kaiserin-Friedrich-Stiftung hier in Berlin durchgeführt. Herrn Prof. Hasford und allen Mitwirkenden, die ausschließlich aus unseren Reihen kamen, gilt unser herzlicher Dank. Ich hoffe, dass dieser erste Versuch, im großen und ganzem jedenfalls, zur Zufriedenheit des Teilnehmerkreises verlaufen ist. Bei Gesprächen mit Teilnehmerinnen und Teilnehmern ließ sich erkennen, dass eine deutlichere Ausrichtung auf den vorgesehenen Teilnehmerkreis und eine stärkere Berücksichtigung seiner Bedürfnisse bei Inhalt und Gestaltung des Fortbildungsangebotes die Akzeptanz weiter steigern könnte. Prof. Hasford wird diese Gedanken in die Planung künftiger Seminare einfließen lassen. Zu danken ist der Geschäftsführung der Bundesärztekammer, die die Verhandlungen mit der Kaiserin-Friedrich-Stiftung geführt und uns auch sonst in jeder Weise bei Vorbereitung und Durchführung unterstützt hat.

Es sind aus Ihren Reihen vielfältige Angebote unverändert vorgetragen worden, in einer anderen Stadt unter Nutzung bestehender Akademien für ärztliche Fortbildung Fortbildungsseminare durchzuführen. Wenn Sie mehrheitlich bereit sind, mit den Fortbildungsseminaren in der Bundesrepublik zu wandern, greifen wir diese Vorschläge sehr gerne auf.

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. In diesem Zusammenhang darf ich anmerken, dass die bei der Sommertagung verabschiedeten Mustertexte offenbar zunehmend genutzt werden. Dies schließe ich jedenfalls aus einzelnen Anfragen.“

1.2. Deklaration von Helsinki 2008

Herr Wiesing, Tübingen

Moderation: Herr Doppelfeld

Am 22.8.2008 hat die 59. Generalversammlung des Weltärztebundes in Seoul die neueste Version der Deklaration von Helsinki angenommen. Herr Wiesing, der als Mitglied der deutschen Delegation seit Mai 2007 an dieser Version mitgearbeitet hat, stellt die wichtigsten Änderungen vor. In der Beratungsphase gingen

zahlreiche Anregungen von verschiedensten Institutionen und Personen ein, von denen allerdings viele nicht berücksichtigt werden konnten, da der Charakter der Deklaration erhalten werden sollte.

In Paragraph 2 werden die Adressaten der Deklaration nun ausdrücklich betont. Sie richtet sich an Ärzte. Andere, die an medizinischer Forschung mitwirken, werden dazu eingeladen, die Prinzipien anzunehmen. Für die Rolle der Ethik-Kommissionen ist eine Änderung in § 15 wichtig. Hier wird ein „approval“ der Ethik-Kommission für Studien verlangt, was in Deutschland nicht für Studien gelten kann, für die ein „approval“ gesetzlich nicht gefordert wird.

Im § 25, der Bedingungen für Forschung an identifizierbarem Material/Daten enthält, wurde der Zusatz eingefügt, dass in bestimmten Situationen auf den Informed Consent verzichtet werden kann. Der Verzicht auf den Informed Consent bedarf der Zustimmung der Ethik-Kommission.

Die Prinzipien, an denen sich fremdnützige Forschung an nicht-einwilligungsfähigen Patienten orientieren soll, wurden durch den Zusatz „minimal risk and burden“ ergänzt. Demnach ist die Deklaration in diesem Punkt nun im Einklang mit der Bioethik-Konvention des Europarats.

Placebo-Kontrollen waren und sind ein großes Streitthema. Sehr umstritten war die „Note of clarification“ zu § 29 von 2002. Demnach ist eine Placebo-Kontrolle erlaubt – auch wenn eine gesicherte Therapie existiert – for compelling scientific reasons or the participant “will not be subject to any additional risk of serious or irreversible harm”. Das besonders kontroverse “or” wurde nun durch “and” ersetzt, so dass beide Bedingungen erfüllt sein müssen. Am Ende des Paragraphen – jetzt 32 – wurde der Satz ergänzt „extreme care must be taken to avoid abuse of this option“. Weiterhin widersprechen sich allerdings mehrere internationale Richtlinien und Empfehlungen, etwa diejenigen von UNAIDS, CIOMS, der European Group on Ethics, des Nuffield Council und die neue Fassung der Deklaration von Helsinki. Diskutiert wurde ebenfalls, ob für eine vergleichende Studie die “best current intervention” vorzuschreiben oder ob es nicht angemessener sei, den Standard an die Region der Forschung anzupassen. Es sollte möglich sein, auch Forschung im Vergleich zum 2. Standard durchzuführen, da viele Regionen in der Welt auf absehbare Zeit nicht den 1. Standard haben werden. Der WMA wird wegen der ungelösten Streitpunkte zur Placebo-Problematik erneut eine Arbeitsgruppe einsetzen.

Offene Fragen wirft auch der Paragraph zu „post-study arrangements“ auf, der sich auf den Zugang zu erfolgreich getesteten Interventionen und Nutzen aus der Studie bezieht. Nicht klar ist, wer für die Bereitstellung verantwortlich ist, wer und wie lange diese erhalten soll und ob darunter auch das alte Medikament falle, falls es sich als überlegen erweisen sollte. Die neue Version hat die Ergänzungen von 2004 übernommen und mit einem „for example“ ergänzt. Damit sind die Aussagen zum post-study arrangements noch unschärfer geworden.

Fasst man diese Punkte zusammen, so ergibt sich, dass die Deklaration von Helsinki nicht grundsätzlich neu gestaltet wurde. Es wurden zahlreiche Präzisierungen und Ergänzungen hinzugefügt, sowie Lücken geschlossen. In Bezug auf die Problematik von Placebo-Kontrollen bleibt eine ungeklärte Vielfalt von Richtlinien bestehen. Unklar sind weiterhin auch die Prinzipien für post-study arrangements.

Diskussion: In Kürze wird auch die von der Bundesärztekammer autorisierte deutsche Übersetzung der Deklaration erhältlich sein. In welcher Weise die DoH von den verschiedensten Institutionen, Kammern und Behörden übernommen wird, ist nicht allgemein geregelt. Die jetzige Fassung gilt jedoch als Fortschritt. Gefragt wird danach, wie „approval“ zu übersetzen sei: mit „Zustimmendes Votum“ oder „Zustimmende Bewertung“ oder „Genehmigung“? Dazu wird angemerkt, der politische Wille bestehe, Ethik-Kommissionen das Recht zur Genehmigung einzuräumen. Langfristig müsse man in diesem Punkte Klarheit herstellen.

Die Bedeutung der neuen Version für die DFG wird ebenfalls diskutiert. Alle Antragssteller für ein DFG-Projekt müssen nun ein „approval“ für ihr Projekt vorweisen können, weil die DFG die Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki ebenso verlangt wie das BMBF.

In den USA sollen Regulierungsbehörden nun nicht mehr Bezug auf die Deklaration nehmen. Dies wurde im Rahmen der Arbeit an der neuen Deklaration und ihrer Verabschiedung nicht thematisiert. Forschung mit Bundesmitteln habe sich an die Regeln der FDA zu richten. Weiterhin entscheiden im Übrigen wohl Behörden eigenständig, auf welche Fassung der Deklaration sie gegebenenfalls Bezug nehmen.

1.3. Das Deutsche Register Klinischer Studien

Frau Dreier, Freiburg

Moderation: Herr Hasford

Frau Dreier stellt die Entwicklung und den Stand des Deutschen Registers Klinischer Studien vor. Dies diene unter anderem zur Vernetzung klinischer Studien. Besonders wichtig sei dies auf dem Gebiet seltener Erkrankungen und daher dort bereits seit Jahren etabliert. Klinische Studienregister stellen eine

Informationsquelle für die Partner in der klinischen Forschung dar, u.a für Grundlagenforscher, Wissenschaftler, behandelnde Ärzte, Patienten, Selbsthilfegruppen, Behörden, Forschungsförderungsinstitutionen oder die pharmazeutische Industrie.

In der Vergangenheit wurde von Wissenschaftlern und Ärzten häufig das Fehlen von zuverlässigen und umfassenden Daten zur Durchführung und den Ergebnissen klinischer Studien bemängelt, was zur verzögerten Umsetzung von Erkenntnissen in die Behandlungspraxis führt und immer wieder auch Patienten einem unnötigen Risiko aussetzt. Verschwendung von Ressourcen zeigt anschaulich das Beispiel von Aprotinin, eingesetzt zur Reduzierung peri-operativen Blutverlustes und Senkung der Transfusionshäufigkeit bei herzchirurgischen Eingriffen. Diese Fragestellung wurde in 64 klinischen Studien untersucht, wobei nach der 12. Studie die Wirksamkeit nachgewiesen wurde. Es wurden damit insgesamt 10 Jahre lang 52 unnötige Studien durchgeführt (Fergusson D, Glass K, Hutton B, Shapiro S. Randomized controlled trials of aprotinin in cardiac surgery: could clinical equipoise have stopped the bleeding? Clin Trials 2005;2:218-32; C. Young und R. Horton, Lancet 2005;366:107-108).

Im Jahr 2006 wurde ein erhöhtes Risiko beim Einsatz von Aprotinin festgestellt und die Zulassung bis 3/2009 in Deutschland ausgesetzt, was wiederum als Beispiel für notwendige Transparenz dienen kann. Die internationale Forderung nach Studienregistrierung bekam 2004 deutlichen Nachdruck durch die Forderung des International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) nach einer prospektiven, kostenfrei öffentlich zugänglichen Studienregistrierung als Voraussetzung für eine spätere Veröffentlichung (DeAngelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, et al. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. JAMA. 2004; 292:1363-1364). Gefordert wird die prospektive Registrierung von 20 Parametern, die in Abstimmung mit der WHO aufgestellt wurden, des sog. „WHO Minimal Dataset“. Die WHO hat die Schirmherrschaft über die Einrichtung eines internationalen Netzwerks von Studienregistern übernommen, unter dem Grundsatz, dass die Registrierung aller Studien auf einer „wissenschaftlichen, ethischen und moralischen Verantwortung beruhen. Inzwischen ist ein Studienregisterportal der WHO freigeschaltet (<http://www.who.int/trialsearch/>).

Die FDA-Richtlinien verlangen mittlerweile ebenfalls die prospektive Registrierung aller Studien, Phase I Versuche ausgenommen.

In Deutschland bekam 2007 das Universitätsklinikum Freiburg den Zuschlag, ein nationales Studienregister aufzubauen. Nach den Vorstellungen der WHO gibt es dabei WHO-Primär- sowie diesen zugeordnete Partnerregister. Primär- und Partnerregister unterhalten einen Datenaustausch, das Primärregister leitet zentral die Daten an das WHO-Portal weiter. Noch zu leisten ist dabei die Aufgabe der Primärregister, Verbindungen zu Ethik-Kommissionen herzustellen, da vollständige Daten nur in Zusammenarbeit mit diesen zu erhalten sind. Umgekehrt unterstützen Register auch die Ethik-Kommission bei ihrer Arbeit, unter anderem bei der Bewertung, wie wichtig eine untersuchte Frage für die Weiterentwicklung der Medizin sei oder bei Risiko-Nutzen-Einschätzungen. Untersucht werden kann mit Hilfe des Registers auch, ob die Autonomie des Patienten gewahrt wurde und ob die Studie dem Stand der Wissenschaft entspricht. Eine Registrierung jeder Studie vor der Rekrutierung von Versuchsteilnehmern fordert ebenfalls die Deklaration von Helsinki in ihrer Fassung von 2008 in § 19.

Die Einrichtung eines Registers klinischer Studien hat in Deutschland eine lange Geschichte, die 2005 in einen Aufruf zur Registrierung im Deutschen Ärzteblatt mündete (Antes G, Dreier G, Encke A et al. (2005) Klinische Studien: Plädoyer für die Einrichtung eines öffentlichen Registers. Dtsch Arztebl 102:1937), der vom Arbeitskreis medizinischer Ethik-Kommissionen unterstützt wurde. Dabei gibt es mehrere Vorteile eines nationalen Registers, vor allem die Verfügbarkeit der Informationen auf Deutsch und einen möglichen Überblick über die Situation in Deutschland. Nachdem das Deutsche Register Klinischer Studien (DRKS) am Institut für Medizinische Biometrie und Medizinische Informatik unter der Leitung von Professor Dr. Martin Schumacher entwickelt wurde, ist nun ein Prototyp unter www.germanctr.de oder <http://register.germanctr.de> zugänglich. Eingeflossen sind Erfahrung und Fachwissen der das Projekt koordinierenden Stellen Zentrum Klinische Studien (Gabriele Dreier) und Deutsches Cochrane Zentrum (Gerd Antes). Im Oktober 2008 wurde dem Register der WHO Primär-Register-Status zuerkannt. Derzeit wird eine für alle Benutzer komfortablere Softwarelösung erarbeitet, die im Frühjahr 2009 den Prototypen ablösen soll. Parallel werden Strukturen vorbereitet, die Synergien nutzen und Mehrarbeit für alle, vor allem die wissenschaftlich tätigen Studiendurchführenden, vermeiden soll. Das Vorhaben, ein einheitliches elektronisches Datenbank-System für elektronische Antragsformulare zu etablieren, legt dabei den Grundstock dafür, die Kooperation zwischen Ethik-Kommissionen und Studienregister auszubauen. Dabei können einige Synergie-Effekte entstehen, die durch technische Lösungen beim Austausch von Daten ermöglicht werden, die Frau Dreier im Detail vorstellt. Erläutert werden der Vorgang bei der Dateneingabe und mehrere Möglichkeiten, Daten zu übermitteln. Diese Vorgehensweise hat mehrere Vorteile, z.B. entsteht dadurch keine Mehrarbeit für die Ethik-Kommissionen und

der Datenschutz wird gewährleistet.

Visionen für die Zukunft sind unter anderem, dass die Daten im DRKS vollständig, aktuell und valide sind, dass das DRKS eine wertvolle Informationsquelle für weitere Kooperationen und Forschung sowie Meta-Analysen wird und dass Patienten einen frühen Zugang zu Therapien und Therapieverbesserung erhalten.

Diskussion: Es wird nach entsprechenden Fragen darauf hingewiesen, dass der Registrierungspflicht mit der Eingabe der entsprechenden Daten in das DRKS in Freiburg Genüge geleistet werde. Diskutiert wird ebenfalls die Notwendigkeit einer modifizierten Form eines Moduls 2 für nicht-AMG Studien als Standard. Ein Zwang zu „Modul 2“ auch für kleinere universitäre Studien könne kontraproduktiv sein. Besprochen wird, ob auch epidemiologische Studien registriert werden müssten. Manche Zeitschriften fordern dies auch bei einer Publikation entsprechender Resultate. In Freiburg ist auch bei nicht-interventionellen Studien eine Registrierung möglich, es werde innerhalb der WHO Register-Arbeitsgruppe, der das DRKS angehört, auch ein Datensatz für epidemiologische Studien entwickelt. Schwierigkeiten bei der Registrierung bestünden im Übrigen nach Erfahrung mit bestehenden Registern nicht mit der Industrie, eher hätten Wissenschaftler Probleme, der Registrierungspflicht nachzukommen, weil zum einen das Wissen darum und zum anderen die Strukturen und Kapazitäten fehlten. Im Hinblick auf die Datenvalidität weist Herr Sudhop darauf hin, dass das Bundesinstitut für Arzneimittel 1200 Datensätze im Jahr validiert und fragt an, ob ein Austausch, mit Behörden möglich sei. Das Register sei zu einem solchen Datenaustausch bereit, sofern dieser rechtlich möglich sei.

1.4. Konsultationsgruppe „BfArM, PEI, RKI, VFA, AKEK“

Herr Sudhop, Bonn

Moderation: Herr Rittner

Herr Sudhop berichtet vom 8. Treffen der Konsultationsgruppe „Klinische Prüfungen“ am 14.11.2008 im Haus der Bundesärztekammer, an dem Vorstandsmitglieder des Arbeitskreises, Vertreter der Bundesoberbehörden (PEI, RKI, BfArM) und der Verbände (VFA, BPI, BAH) teilnahmen.

Auf der umfangreichen Tagesordnung standen zunächst Nicht-kommerzielle Studien. Es herrscht ein Konsens darüber, dass keine unterschiedlichen Qualitätsniveaus für kommerzielle und nicht-kommerzielle Studien gelten sollten und es kein „GCP light“ geben darf. Geäußert wurde auch der Wunsch nach einer Hilfestellung bei einem Investor-Initiated Trial, wobei eine „BfArM im Dialog“ Veranstaltung ergab, dass es hierzu nur eine mäßige Nachfrage gab. Zur Frage der Gebührenermäßigung wurde angemerkt, dass die Adressaten der Forderung danach jeweils die Träger der Ethik-Kommissionen sind.

Angesprochen wurde auch die Beratung von nicht-interventionellen Studien durch Ethik-Kommissionen, wozu es Überlegungen zur Musterberufsordnung (MBO) für 2010 gibt. Seitens eines Verbandes wurde geäußert, dass Auftraggeber sich im Unklaren seien, welche und wie viele Ethik-Kommissionen zu beteiligen sind.

Berufsrechtliche Verpflichtungen der jeweiligen Kammer sind hierbei zu befolgen.

Im Zusammenhang mit dem Thema „Prüfer / Hauptprüfer / LKP“ wurde die Qualifikationsdiskussion vertagt. Gegeneinander abgewogen wurden das Konzept, das einen Prüfer pro Zentrum vorsieht und das Hauptprüfer/Prüfer-Konzept. Ein mögliches Szenario wäre, dass die Prüfer Ärzte sind, der LKP jedoch nicht. Da fraglich ist, ob eine verantwortliche Leitung dann noch möglich sei, sollte in einem solchen Fall der LKP ebenfalls Arzt sein.

Auf Unstimmigkeiten bei der Einordnung von „substantial“ und „non-substantial Amendments“ wurde hingewiesen. Ein Beispiel hierfür ist das ein „substantial Amendment“ (Wechsel des Hauptprüfers) von der Ethik-Kommission als „non-substantial“ eingestuft wurde. Insgesamt herrscht aber Konsens, dass Anfangsschwierigkeiten weitgehend behoben worden sind.

Die Gruppe des Beirats für Grundsatzfragen unter Beteiligung von Pädiatern entwirft zusammen mit Verbandsvertretern erste Mustertexte für die Mustereinverständniserklärung für Minderjährige.

Publikationsrechte waren ebenfalls ein Thema, wobei der Vorschlag eines Verbandes nach Musterformulierung keine Zustimmung bei den anderen Verbänden fand. Probleme gebe es durch Internetpublikationen und auch durch börsenrechtliche Verpflichtungen. Allerdings gilt auch: „Science is communication“. Eine längere Verzögerung sei nur bei Patentrechtsfragen (3-6 Monate) zulässig, bei einer Richtigkeitsüberprüfung der zu publizierenden Daten gelte eine kürzere Frist (3-12 Wochen). Eine Publikationspflicht gibt es zwar ethisch, aber nicht rechtlich. Primär geht es dabei um die Wahrung der Grundrechte des Forschers.

Schließlich wurden die Ergebnisse der Umfrage bei den Mitgliedsfirmen des VFA zur Erfahrung mit den Ethik-Kommissionen vorgestellt, die sich auf den Zeitraum von 1.1.2007 – 31.12.2007 bezieht und im 1. Quartal 2008 erhoben wurde. Es wurden in diesem Zeitraum mehr als 250 klinische Prüfungen durchgeführt. Insgesamt

erbrachte die Umfrage keine enttäuschenden Ergebnisse, geäußert wurde der Wunsch nach Mustertexten / -Vorgaben und nach Harmonisierung. Ein wichtiges Resultat des gut verlaufenen Treffens sei die Vereinbarung zur Erstellung von Mustertexten für die Einwilligung von Minderjährigen.

Diskussion: Angemerkt wurde, dass es bei Hochschulen eine Veröffentlichungspflicht doch gebe, was einen Eingriff in die Forschungsfreiheit darstellen könnte.

1.5. Widerruf einer befürwortenden Stellungnahme, eines positiven Votums

Herr Aleker, Stuttgart

Moderation: Herr Taupitz

Herr Aleker spricht über die Funktion der Ethik-Kommission nach der zustimmenden Bewertung. Der Gesetzgeber zieht in Erwägung, in der anstehenden Novelle des Arzneimittelgesetzes (AMG) den Widerruf eines zustimmenden Votums durch eine Ethikkommission (EK) zu regeln. Der Widerruf eines zustimmenden Votums müsste nicht zuletzt aus haftungsrechtlichen Gründen in einer Form abgesichert werden, die unter anderem aufgrund des beschränkten Zugangs der EK zu relevanten Studiendaten und aufgrund der Struktur und Arbeitsweise der EK nicht zu leisten ist. Denn die entscheidenden Gutachter sind vollberuflich in der klinischen Versorgung von Patienten und/oder der medizinischen Forschung engagiert und stehen den Kommissionen nur ehrenamtlich mit knappem Zeitbudget zur Verfügung. Die haftungsrechtlichen Probleme, die bereits nach der 12. AMG-Novelle für viele EK nicht einfach zu lösen waren, würden sich potenzieren, da ein ausbleibender Widerruf eine implizite Zustimmung zu einem problematischen Studienverlauf suggerieren könnte. Zudem würde eine Widerrufsmöglichkeit den Charakter der Ethikkommissionen grundlegend verändern, da die bisherige Beschränkung auf das Antragsverfahren aufgehoben werden würde und die EK zwangsläufig in die Studienüberwachung eingebunden werden würden. Die Gefahren einer Widerrufsmöglichkeit liegen in den folgenden Punkten: 1. Unbedenklichkeit wird suggeriert, 2. mögliche Regressansprüche entstehen bei unberechtigtem Widerruf (bei ungleichen Kraftverhältnisse), 3. Die Verantwortung der einzelnen beteiligten Institutionen wird diffus.

Die für die Überwachung von Arzneimittelstudien zur Verfügung stehenden Instrumente (Eudravigilanz-Datenbank, Inspektionen der zuständigen Behörden - Landes- und Bundesbehörden -, Monitoring und Audits des Sponsors) können sicherlich noch verbessert werden, bedürfen aber nicht der Ergänzung durch eine Überwachungstätigkeit der EK. Für eine effektive Überwachung entscheidend ist es, eindeutige Verantwortungsbereiche und Ansprechpartner zu definieren und eine Verantwortungsdiffusion (zwischen EK und Bundesoberbehörde) zu vermeiden.

Herr Aleker zieht daraus die Schlussfolgerung, dass die Ethik-Kommissionen nicht dazu in der Lage seien, eine Überwachung von Arzneimittelstudien durchzuführen. Sie könnten aber den Sachverstand ihrer in der klinischen Versorgung von Patienten und in der klinischen Forschung ausgewiesenen Mitglieder in die Reevaluation (erneute Überprüfung der Risiko-Nutzen-Relation) von klinischen Studien einbringen und die Bundesoberbehörde in ihrer Überwachungsfunktion unterstützen.

Herr Gödicke, Gießen

In seinem Co-Referat beleuchtet Herr Gödicke dasselbe Thema aus juristischer Perspektive, indem er die Fragen stellt, welche Entscheidungen Ethik-Kommissionen heute treffen können, welche Änderungen wünschenswert erscheinen und welche Änderungen rechtlich möglich erscheinen. Dabei unterscheidet Herr Gödicke hinsichtlich jeder Frage den Bereich der Arzneimittelstudien, der Studien mit Medizinprodukten und der sonstigen, spezialgesetzlich nicht geregelten Forschung am Menschen.

Hinsichtlich der *heute möglichen nachträglichen Entscheidungen* erachtet Herr Gödicke eine analoge Anwendung von § 42a AMG auf Ethik-Kommissionen mit Rücksicht auf des belastenden Charakters einer aufhebenden Entscheidungen von vornherein für ausgeschlossen. Stattdessen hinterfragt Herr Gödicke, ob § 42a AMG zugleich nach § 1 II LVwVfG den Rückgriff auf die allgemeinen Vorschriften – also §§ 48, 49 LVwVfG – sperrt, wie dies unlängst das VG Berlin angenommen hat. Herr Gödicke gelangt zu dem Ergebnis, dass weder Wortlaut noch Systematik, gesetzgeberischer Wille oder auch nur Sinn und Zweck des § 42a AMG gebieten, diese Vorschrift als abschließend zu begreifen. Das aus seiner Sicht verfehlt Urteil des VG Berlin steht aus seiner Sicht überdies auch nicht in Einklang mit der GCP-Richtlinie. Er stellt dar, zu welchen Kontrolldefiziten dies im Hinblick auf die Voraussetzungen nach § 40 I 3 Nr. 3 bis 5, 7 und 8 AMG. Soweit die Richtlinie keine

Vorgabe für die konkrete Aufteilung des Aufhebungsverfahrens zwischen Bundesoberbehörde und Ethik-Kommissionen mache, erscheint es Herrn Gödicke richtlinienwidrig, angesichts des im nationalen Recht bestehenden Auslegungsspielraums eine nachträgliche Aufhebungskompetenz auch nur für Teilbereich zu verneinen, wie dies das VG Berlin getan habe – ohne sich mit der Frage der Europarechtskonformität seines Ergebnisses zu befassen.

Hinsichtlich Medizinprodukte- und sonstigen Studien verweist Herr Gödicke auf die weiterhin strittige Rechtsfrage, Voten von Ethik-Kommissionen als Verwaltungsakt zu begreifen. Wer dies verneine, könne für nachträgliche Entscheidungen nicht auf §§ 48, 49 LVwVfG zurückgreifen und sehe sich der Frage ausgesetzt, ob sich Ethik-Kommissionen überhaupt nachträglich kritisch äußern dürften, nachdem die einschlägigen Vorschriften lediglich eine Vorab-Beratung vorsähen und jedenfalls gravierende faktische Folgen negativer Äußerungen wohl einer Ermächtigungsgrundlage bedürften.

Was *wünschenswerte Änderungen* betrifft, beschränkt sich Herr Gödicke auf zumindest juristisch naheliegende Modifikationen und nennt hierbei insbesondere die Behebung der – jedenfalls aus Sicht des VG Berlin bestehenden – Kontrolldefizite, aber auch die Klärung des Verhältnisses von federführender und lokaler Ethik-Kommissionen, die aus seiner Sicht richtlinienkonform allein in einer nicht bindenden Beratungsaufgabe der lokalen Kommission bestehen könne. Zur breiten Diskussion stellt Herr Gödicke, ob darüber hinaus auch eine Erweiterung der Kommissionsaufgaben wünschenswert erscheint, z.B. im Sinne einer Beratung nach Abbruch einer (AMG-) Studie. Für den Bereich der Medizinprodukte- und sonstigen Forschung stellt Herr Gödicke zur Diskussion, ob es wünschenswert erscheint, mit der expliziten Hochstufung des beratenden Votums zum Verwaltungsakt zur Anwendbarkeit der §§ 48 f. LVwVfG zu gelangen.

Was die *Möglichkeiten künftiger Änderungen* betrifft – wenn sie seitens der Ethik-Kommissionen denn gewünscht werden –, läge aus der Sicht von Herrn Gödicke für das AMG eine Regelung in § 42a AMG näher als ein Verweis auf Landesrecht, womit insbesondere nicht die Möglichkeit einer – aus Gründen der Verhältnismäßigkeit ggf. vorzuziehenden – Ruhendstellung bestünde. Für das MPG käme aus Sicht von Herrn Gödicke in diesem Fall – wenn sich die Ethik-Kommissionen also für eine entsprechende Kompetenzerweiterung aussprechen sollten – die Normierung einer dem § 42a AMG entsprechenden Regelung in Betracht. Für den Bereich der sonstigen Forschung ließe sich eine entsprechende Kompetenz durch Einfügung eines Passus in die berufsrechtlichen Regelungen auf Länderebene schaffen (Heilberufs- bzw. Hochschulgesetze), wonach medizinische Forschungsvorhaben am Menschen nur durchgeführt werden dürften, „wenn und solange“ eine befürwortende Stellungnahme der Ethik-Kommission vorläge.

Diskussion: Es wird auf die grundsätzliche Möglichkeit der Meldung an die BOB hingewiesen, auch im Hinblick auf die Verantwortung der Ethik-Kommission für Informationen die nur ihr vorliegen. So liege §41 nur in der Beurteilung der EK, ebenfalls die Forschung an Minderjährigen. Überwachung wird als problematischer Begriff empfunden, auch die Beispiele hierfür seien nicht optimal gewählt. Tatsächliche Überwachungsmöglichkeiten seien nicht gegeben. Hingewiesen wird auch auf die Möglichkeit der Benachrichtigung der zuständigen Körperschaft bei sich häufenden negativen Informationen zu einer Studie. Der Vorsitzende könne Maßnahmen ergreifen, wenn die Körperschaft ihn wiederum dazu ermächtigt. Auch wenn die Ethik-Kommissionen durch falsche Voraussetzungen zum positiven Votum gekommen seien, sei die Nachricht über den Irrtum ebenfalls von Relevanz. Angesprochen wird ebenfalls die ständige Aktualisierung der Voten, die von der FDA bereits verlangt werde, aber einen erheblichen Mehraufwand bedeute. Ob es bei der Form der kritischen Nachfragen Klagemöglichkeit gebe wird ebenfalls gefragt. Bei Information der BOB seien die Konsequenzen abzusehen, und es bestünde die Möglichkeit, Daten weiterzugeben. Letztlich ginge es auch um das Selbstverständnis der Ethik-Kommission, ob sie eine Beratungs- oder eine Kontrollfunktion wahrnehmen solle.

1.6 Medizinische Forschung mit Radionukliden am Menschen

Herr Marienhagen, Regensburg

Moderation: Herr Doppelfeld

In einem kurzen Überblick erläutert Herr Marienhagen die wesentlichen Teile seines Vortrags. Er erläutert zunächst die medizinische Anwendung von Radionukliden am Menschen an den Beispielen der metabolischen Bildgebung und Therapie. Anschließend stellt er aktuelle Forschungsschwerpunkte am Beispiel der kurzlebigen PET- Radiopharmaka vor. Schließlich weist er auf die gesetzlichen Rahmenbedingungen und den Beratungsauftrag der Ethikkommission in diesem Kontext hin.

Die metabolische und molekulare Bildgebung besteht in der Abbildung (patho)- physiologischer bzw. bio-

chemischer Eigenschaften eines Zielorgans mit Hilfe radioaktiver Tracer, beispielsweise des Schilddrüsenstoffwechsels durch Jod-Isotope. Ein weiteres Beispiel ist die Darstellung des Glucose- oder Aminosäure-Stoffwechsels mit Hilfe der Positronen-Emissions- Tomographie (PET) und kurzlebiger Radioisotope. Die klinische Bedeutung der Fluor-Deoxyglukose PET in der Therapieplanung in der Radioonkologie wird durch folgende Zahlen verdeutlicht: Bei n = 222 FDG-PET Untersuchungen erbrachte jede zweite PET- Untersuchung neue diagnostische Erkenntnisse, jede dritte änderte das initial geplante onkologische Konzept, jede vierte modifizierte den ursprünglichen Bestrahlungsplan.

Als aktuelle Schwerpunkte wurden am Beispiel der Themenwahl bei der *Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin 2008* die Entwicklung und Untersuchung innovativer diagnostischer (PET)- Radiopharmaka genannt. Unter *ClinicalTrials.gov* finden sich in diesem Kontext ca. 20 Studien aus Deutschland Herr Marienhagen stellt eine Auswahl der Studien vor, die dort zu finden sind. Zum überwiegenden Teil handelt es sich hierbei um universitäre und universitätsassoziierte klinische Forschung („Investigator Initiated Trials“). Ferner ist die Entwicklung von PET- Radionukliden ein weiterer Fokus der grundlagenorientierten Forschung mit einer wichtigen Bedeutung auch für die klinische Forschung und Diagnostik. Es habe ein Qualitätssprung durch Neuentwicklungen in der Gerätetechnologie (PET/CT- Hybride) stattgefunden, eine Fusion anatomischer und metabolischer Bildgebung. Deutliche Verbesserungen gebe es ebenfalls im Hinblick auf diagnostische Validität und Strahlenschutz (SSK), was anhand von Zahlen belegt wird.

Mit zunehmender Häufigkeit werden moderne PET/CT- Verfahren im Rahmen klinischer Studien eingesetzt (z.B. HD 15/ HD 18 Hodgkin- Studiengruppe). Die medizinische Forschung mit Radionukliden unterliegt dabei besonderen rechtliche Rahmenbedingungen und zwar der Strahlenschutzverordnung (StrSchV v. 2001) §§ 23, 24; 87 -92, dem Arzneimittelgesetz (AMG) §§ 4 (8),4a (3); 7; 13; 40-42, der Verordnung über radioaktive oder mit ionisierenden Strahlen behandelte Arzneimittel, der GCP- V v. 2004 und dem Medizinproduktegesetz (MPG). Erforderlich ist bei Forschungsvorhaben ein zeitaufwändiges Genehmigungsverfahren beim Bundesamt für Strahlenschutz (BfS). Probleme bei der klinischen Forschung liegen dabei unter anderem in der Abgrenzung bereits etablierter klinischer Standardverfahren in der Patientenversorgung von Forschungsvorhaben mit dem primären Ziel der wissenschaftlichen Erkenntnis. Abgrenzungsprobleme – auch zum Heilversuch sind häufig. Laut Strahlenschutzverordnung (StrSchV v. 2001), gehört zu den Genehmigungsvoraussetzungen (§ 24) die Stellungnahme *einer* (!) registrierten Ethikkommission zum Studienplan. Ferner muss ein zwingendes Bedürfnis für das Projekt existieren und „nicht- strahlenexponierende“ Alternativen für den Probanden sollten nicht vorhanden sein. Außerdem sollen eine Nutzen- *Strahlenrisiko*- Abwägung für den Probanden unter dem Gesichtspunkt der ärztlichen Rechtfertigung durchgeführt und die Strahlenexposition (ALARA) durch Optimierung des Forschungsprotokolls (Nuklide und Messverfahren) minimiert werden. Dahinter stehe die Grundannahme, dass auch im Bereich der Medizin und der medizinischen Forschung „Strahlen“ gefährlich seien, riskant und im Grunde nur akzeptabel, wenn absolut unvermeidbar. Es ist jedoch zu fragen wie gefährlich hier „die Strahlen“ wirklich sind. Der Konsens hierzu sei, dass das fiktive strahleninduzierte Tumorrisiko bei PET/CT- Untersuchungen ist so klein sei, dass es sich mit epidemiologischen Verfahren nicht nachweisen oder beobachten lasse.

Hinzu kommen weitere rechtliche Rahmenbedingungen nach AMG, GCP-V und AMRadV, z. B. dass es nach § 7 (1) AMG grundsätzlich verboten sei, radioaktive Arzneimittel *in Verkehr* zu bringen, wenn es nicht durch *Rechtsverordnung* erlaubt ist. Dabei gilt das AMG nicht für Arzneimittel, die unter der *unmittelbaren fachlichen* Verantwortung des anwendenden Arztes hergestellt worden sind. Im Bereich der Eigenherstellung von PET- Radiopharmaka sei diese Verantwortung oftmals fiktiv. Daher entstehe im Kontext klinischer Forschung so ein *Graubereich* mit Unsicherheiten in Bezug auf klinische Prüfungen außerhalb des AMG und der GCP- V. Herr Marienhagen zieht das Fazit, dass innovative PET- Radionuklide von großem Interesse für die klinische Forschung seien und weist auf die folgenden offenen Fragen hin: Ist angesichts der hiermit verbundenen minimalen strahlenbedingten Risiken ein so aufwändiges *strahlenschutzrechtliches* Genehmigungsverfahren wie derzeit erforderlich? Und: Ist nach Sicherstellung der pharmazeutischen Qualität ein so aufwändiges *arzneimittelrechtliches* Genehmigungsverfahren wie derzeit erforderlich oder gerechtfertigt?

Diskussion: Angesprochen wird nochmals die erwähnte Ausnahmeregelung des AMG. Bedingung hierfür sei, dass ein Arzneimittel von derselben Person hergestellt und angewandt wird. Außerdem wird nach der Darstellung der Strahlenbelastung in der Aufklärung gefragt. Diese laute, dass das Risiko nicht messbar oder beobachtbar sei. Ob es keine Versicherung gebe, weil es keine Arzneimittel gebe? Es gebe hier die Pflicht zur Deckungsvorsorge, die in Bayern vom Freistaat übernommen wird. Diskutiert wird auch das Underpowerment von Studien und wie das als statistisches Problem gelöst wird. Tatsächlich liege hier eine Schwierigkeit vor, denn eine hohe Probandenzahl führe unter Strahlenschutzaspekten u.U. zu Akzeptanzproblemen.

1.7 Verdacht auf Fehlverhalten von Prüfern – Reaktionsmöglichkeiten der Ethik-Kommission

Graf von Kielmannsegg, Mannheim

Moderation: Herr Doppelfeld

Graf von Kielmannsegg erläutert, den rechtlichen Rahmen für die Ethik-Kommission bei einem Verdacht eines Fehlverhaltens von Prüfern. Dargestellt wird zuerst der äußere Rahmen, dann die Möglichkeiten des eigenen Handelns für die EK (Versagung, Widerruf der zustimmenden Bewertung) und schließlich die Unterrichtung anderer Stellen

Die rechtlichen Unsicherheiten der Ethik-Kommissionen im Umgang mit Prüfern, die bei Arzneimittelstudien durch Regelverstöße aufgefallen sind, liegen darin begründet, dass der Katalog der Versagungsgründe im AMG nicht die „Unzuverlässigkeit“ des Prüfers umfasst. Die Ethik-Kommissionen haben zwar seine „Qualifikation“ zu prüfen, aber dieser Begriff bezieht sich in der Rechtssprache im Allgemeinen nur auf die fachliche Befähigung, nicht auf die charakterliche Eignung und Bereitschaft zur Einhaltung der Rechtsordnung. Gleichwohl kann man der Ethik-Kommission nicht das Recht absprechen, auf das Fehlverhalten eines Prüfers reagieren. Das folgt letztlich aus dem präventiven, dem Bereich der Gefahrenabwehr zuzuordnenden Charakter des Kontrollverfahrens vor den Ethik-Kommissionen und insbesondere aus ihrer Kernaufgabe des Probandenschutzes. Daher darf die Ethikkommission ihre zustimmende Bewertung für einen Prüfer widerrufen (dies ist allerdings umstritten) oder bei späteren klinischen Studien versagen, wenn aufgrund eines Fehlverhaltens die konkrete Gefahr besteht, dass dieser Prüfer erneut Verstöße gegen das AMG und die gute klinische Praxis begehen wird. Das ist anhand der Umstände des jeweiligen Einzelfalls zu ermitteln und erlaubt keine schematische „Sperrung“ von Prüfern. Dabei ist auch zu beachten, dass eine eventuelle Straftat des Prüfers nicht mehr zu seinem Nachteil verwertet werden darf, sobald sie aus dem Bundeszentralregister getilgt worden ist. Außerdem muss die Versagung oder der Widerruf einer zustimmenden Bewertung den Grundsatz der Verhältnismäßigkeit beachten, so dass ggf. eine förmliche Ermahnung oder schärfere Überwachung des Prüfers als mildere Mittel in Erwägung zu ziehen ist.

Neben der Abgabe eines Votums kann die Ethik-Kommission auf das Fehlverhalten eines Prüfers auch reagieren, indem sie andere Stellen über den Vorfall unterrichtet, damit diese entsprechend ihren Befugnissen vorgehen können. Rechtlich zulässig ist eine Unterrichtung der Bundesoberbehörde und der Überwachungsbehörden der Länder nach § 68 Abs. 1 AMG, beim Verdacht einer Straftat auch der Staatsanwaltschaft. Rechtlich problematischer, aber i. E. ebenfalls als zulässig zu erachten ist eine Unterrichtung der zuständigen Ärztekammer und u.U. des Sponsors. Da die Ethik-Kommissionen praktisch keine Möglichkeiten haben, solche Vorfälle selbst aufzuklären, zu sanktionieren oder die betroffenen Prüfer zu überwachen ist eine solche Einschaltung anderer Stellen von zentraler Bedeutung.

Diskussion: Eine Information sei auch nach §34, SGB möglich, benachrichtigt werden können die jeweilige Ärztekammer oder die BOB. Eine besondere Problematik stelle eine mögliche Anzeige bei der Staatsanwaltschaft dar.

Nach der Diskussion weist Herr Doppelfeld darauf hin, dass der nächste geplante Tagesordnungspunkt ausfallen muss, weil Herr Striebel leider verhindert sei. Die Umfrage für das Jahr 2008 werde allen Mitgliedern elektronisch zugesandt, der Fragebogen wurde wiederum um redundante Fragen erleichtert.

1.8 Aktualisierung und Vertiefung der Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien durch Ethik-Kommissionen

Herr Raspe, Lübeck

Moderation: Herr Rittner

Herr Raspe stellt einen beim BMBF eingereichten Antrag für ein Forschungsprojekt vor mit den Zielen, die Arbeit von Forschenden wie Ethikkommissionen zu erleichtern, die Verständigung zwischen beiden Gruppen zu verbessern und Beratungsprozesse zum Schutz von Forschern und Beforschten effektiver zu gestalten. Die bestehenden Empfehlungen sollen dabei aktualisiert werden, unter anderem durch die Überarbeitung der Begriffe Nutzen, Schaden, Chance, Risiko und Equipoise. Außerdem sollen die Ergebnisse eines in Münster von Frau Schöne-Seifert koordinierten Projekts zur Abwägung von Nutzenchancen und Schadenrisiken einbezogen werden. Ferner soll ein Zusatzmodul mit praktikablem Schema und ein Manual mit Beispielen entwickelt

werden. Als Kooperationspartner haben Herr Professor Wiesing für die Medizinethik zugesagt und Herr Professor Taupitz für das Medizinrecht.

Das Projekt wurde bereits eingereicht und mit folgender Begründung zunächst abgelehnt: „Die grundsätzliche Idee des Projektes wurde insgesamt positiv bewertet. Der Antrag genügt allerdings noch nicht vollständig den Fördervoraussetzungen...Fördervoraussetzung ist die Entwicklung der Projektidee auf der Basis einer breiten wissenschaftlichen Diskussion innerhalb einer geeigneten bestehenden Struktur. Dies ist durch entsprechende Protokollauszüge nachzuweisen.“ Eine Überarbeitung der Empfehlungen ist bereits im Arbeitskreis auf Interesse gestoßen.

Herr Raspe erläutert einige Ergebnisse und Vorarbeiten aus einem ELSA-Projekt, z.B. die Taxonomie von Nutzenchancen und Schadenrisiken (mit Präzisierung der strittigen Figur des Gruppennutzens) und die Bedeutung des Equipoise-Kriteriums für die Forschungslegitimation.

Außerdem wurden verschiedene Ansätze zur Systematisierung der Abwägungsprozesse diskutiert. (Z.B. der Disput zwischen Weijer & Miller 2004 „When are research risks reasonable in relation to anticipated benefits“ und Wendler & Miller 2007 „Assessing research risks systematically“)

Ein eigener Entwurf einer Systematik zur Abwägung wird ferner erarbeitet (auf der Basis von Ethikanträgen aus dem Jahr 2006 – alle 210 der eigenen Kommission sowie 30 aus fremden Kommissionen).

Aus dieser Arbeit stellt Herr Raspe in einem kurzen Überblick die Problematik des Gruppennutzens dar. Unterschieden wird dabei der Eigen-, Gruppen-, Fremd-“Nutzen“, wobei die Frage der Bene- und Malefiziare und der Voreinstellungen entscheidend ist. Mögliche Bene- und Malefiziare sind dabei die Patienten (in der Studie und außerhalb, zukünftige), Angehörige, gesunde Umgebungspersonen, Versicherte, Steuerzahler, Bevölkerung, Heilkunde, Leistungserbringer und ihre Einrichtungen, sowie die Wissenschaft, Forscher, Forschungseinrichtungen.

Dabei gibt es unterschiedliche Möglichkeiten Eigennutzen, Fremdnutzen und Gruppennutzen in eine Relation zu einander zu setzen. Z.B. so dass der Fremdnutzen den Gruppennutzen einschließt. Herr Raspe schlägt vor, zunächst Eigennutzen und Nicht-Eigennutzen zu unterscheiden und Fremdnutzen und Gruppennutzen als unterschiedliche Kategorien des Nicht-Eigennutzens. Der Gruppennutzen als eigenständige Kategorie kann mittels der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie definiert werden. In diesem Zusammenhang kann er auch als „verzögerter Eigennutzen“

verstanden werden. Als Beispiel wird PROSPER genannt, die als eigennützige Studie gelten könne. Ein neuer Bluttest zur Diagnose der Demenzerkrankung dient als weiteres Beispiel, hier teils mit Fremdnutzen für die gesunden Studienteilnehmer und mit Gruppennutzen und Fremdnutzen für die Demenzpatienten. Das Schadenrisiko für beide Gruppen besteht im Risiko der Blutabnahme und es stellt sich die Frage, ob diese eine vertretbare Bilanz sei.

Diskussion: In der Diskussion wird ein kontinuierlicher Austausch mit dem Arbeitskreis angeregt und die Mitarbeit von Mitgliedern des Arbeitskreises im Projekt. Herr Raspe greift diesen Vorschlag gerne auf, den er für eine sehr gute und hilfreiche Idee hält. Für das Projekt sei eine Laufzeit von 18 Monaten vorgesehen. Dabei sei es in Ethik und Recht gut beraten, vor allem zum Thema Studiendesign sei noch zusätzliche Expertise wünschenswert. Abschließend erhält das Projekt von Herrn Raspe per Akklamation die Zustimmung der Mitglieder des Arbeitskreises.

Zweiter Teil der Jahresversammlung am 15. November 2008, Mitglieder, Beginn 9.00 Uhr, Ende 16.00

2.1. Tätigkeitsbericht

Herr Doppelfeld, Köln

„Meine sehr verehrten Damen und Herren, ich begrüße Sie im Namen des Vorstands zur Mitgliederversammlung 2008 des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland. Zunächst sind formale Gesichtspunkte abzuhandeln. Das Stimmrecht wird von einem Vertreter je Mitgliedskommission ausgeübt. Ich bitte daher, dass sich die stimmberechtigten Vertreter in die ausliegende Liste eintragen. Zur Mitgliederversammlung am 15. November 2008 hat der Vorstand am 29. September 2008 termingerecht mit der Versendung der elektronischen Version des Programms der 26. Jahresversammlung eingeladen. Die Tagesordnung finden Sie auch im gedruckten Programm der 26. Jahresversammlung auf Seite

drei. Ich darf Sie fragen, ob Änderungen oder Ergänzungen der vorgeschlagenen Tagesordnung gewünscht werden.

Ich stelle fest, dass dies nicht der Fall ist, dass auch Einwände nicht erhoben werden. Die Tagesordnung ist somit genehmigt.

Zum Tagesordnungspunkt „Arbeitsgruppe SOPs“ hat Ihnen der Vorstand am 7. Oktober 2008, also ebenfalls unter Wahrung der in der Satzung vorgesehenen Frist von wenigstens vier Wochen, Beschlussvorlagen zugeleitet.

Am 29. Oktober 2008 haben wir Ihnen den Entwurf „Empfehlungen zur Bewertung der Qualifikation von Prüfern und geeigneten Prüfstellen durch Ethik-Kommissionen (Stand 23.10.08)“ zugesandt. Dieser Text wird bei dem nachfolgenden, von Frau Dr. Henrikus gestalteten Tagesordnungspunkt erörtert werden. Aus formalen Gründen ist eine Beschlussfassung nicht möglich. Allerdings sollten wir uns eine Auffassung bilden. Herr Dr. Friebel, Vorsitzender der Ständigen Konferenz der Bundesärztekammer „Geschäftsführungen und Vorsitzende der Ethikkommissionen der Landesärztekammern“, hat gebeten, ihm bis Ende November unsere Meinung zu dem Entwurf mitzuteilen. Danach wird sich der Vorstand der Bundesärztekammer mit dem Text befassen.

Am 2. November 2008 erhielten Sie Unterlagen zur Beratung beim Tagesordnungspunkt: Arbeitsgruppe „Datenbanken“. Sie konnten wegen Fristversäumnis nicht als Beschlussvorlagen klassifiziert werden. Vielleicht empfiehlt sich ohnehin zunächst doch eine eingehende Debatte vor einer Beschlussfassung, die im Sommer 2009 erfolgen könnte.

Mit Rundschreiben vom 25. Juli 2008 haben wir Ihnen die mit der Bundesärztekammer ausgehandelten Termine für unsere Veranstaltungen im Jahre 2009 mitgeteilt. Die 10. Sommertagung wird am 12./13. Juni 2009, die 27. Jahresversammlung am 06./07. November 2009 hier im Hause der Bundesärztekammer stattfinden. Änderungen könnten sich dann ergeben, wenn die Bundesärztekammer selbst für die Termine Raumbedarf anmeldet. Gegenwärtig scheint dies jedoch nicht der Fall zu sein, sodass die genannten Termine Bestand haben dürften. Bei der Zimmerreservierung traten erstmals Schwierigkeiten auf. Für beide Tagungen im Jahre 2009 hat das Novotel am Tiergarten nur ein begrenztes Kontingent bereitgestellt. Ob zusätzliche Reservierungen zu Sonderkonditionen nicht möglich waren oder von dem gut ausgelasteten Hotel nicht gewünscht wurden, ließ sich nicht feststellen. Ferner hat das Hotel die rechtlichen Bedingungen der Reservierung zu unserem möglichen Nachteil geändert.

Der Vorstand hat sich daher für die Aufgabe des bisherigen Systems der Reservierung entschieden und schlägt Ihnen das bei der Bundesärztekammer übliche Verfahren vor: die Bundesärztekammer handelt jährlich mit Berliner Hotels unterschiedlicher Kategorien Sonderkonditionen aus. Die Bundesärztekammer stellt dem Vorstand die Liste dieser Hotels zur Verfügung und stimmt ihrer Weitergabe an die Ethik-Kommissionen zu. Anfang 2009 erhalten Sie die aktuelle Liste mit den Sonderkonditionen. Wir bitten Sie, ab 2009 mit Hilfe dieser Liste Ihre Zimmerreservierungen vorzunehmen.

Der Stand unserer Mitglieder hat sich im Berichtszeitraum formal nicht geändert. Es bleibt weiterhin unklar, ob die Ethik-Kommission bei der Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern bestehen bleibt und ihre Mitgliedschaft im Arbeitskreis beibehält. Mündlich hat der Präsident der Ärztekammer, Dr. Crusius, die weitere Mitgliedschaft bestätigt, eine verbindliche schriftliche Antwort auf unsere Anfrage steht noch aus.

Der Tätigkeitsbericht des Vorstands umfasst den Zeitraum zwischen der Mitgliederversammlung im November 2007 und heute. Bei der 9. Sommertagung habe ich Ihnen über unsere Tätigkeit zwischen November 2007 und Juni 2008 berichtet. Grundsätzlich möchte ich auf diesen Teilbericht verweisen. Über die Zeitspanne vom Juni 2008 bis zum 15. November 2008 habe ich Ihnen gestern vorgetragen. Ich darf mir erlauben, auch auf diesen Teilbericht zu verweisen.

Ich möchte mich mit Ihrer freundlichen Genehmigung auf die Erwähnung einiger Hauptpunkte beschränken. Die vom Arbeitskreis im Jahre 2006 eingerichteten Arbeitsgruppen haben Vorlagen erarbeitet, denen Sie bei den zurückliegenden Versammlungen zugestimmt haben. Ich erwähne die vom Beirat für Grundsatzfragen vorgelegten Mustertexte sowie die von der AG „SOPs“ im Juni mit Erfolg zur Abstimmung gestellten Dokumente.

Das bei der Sommertagung vorgestellte Manuskript „Einbeziehung von volljährigen (einwilligungsunfähigen) Notfallpatienten in klinische Prüfungen von Arzneimitteln“ wird demnächst in einer Fachzeitschrift veröffentlicht werden, um die Diskussion auf nationaler Ebene anzuregen. Mein Versuch, das Manuskript beim Deutschen Ärzteblatt unterzubringen, scheiterte an dem Umfang des Textes.

Wiederholt wurde der Vorstand gebeten, die Zertifizierung von Prüferkursen durch den Arbeitskreis in die Wege zu leiten. Der Vorstand hat dieses Anliegen bei seiner Sitzung am 6. August 2008 eingehend erörtert. Es besteht wohl ein Bedürfnis, sich im Arbeitskreis über den Inhalt dieser Kurse zu verständigen. Wir meinen allerdings, der Terminus „Zertifizierung“ sollte vermieden werden, um kommerziellen Anbietern von Zertifizierungen keine Betätigungsfeld zu öffnen. Der Arbeitskreis könnte jedoch Empfehlungen für Inhalt und Dauer der Prüferkurse

verabschieden. In diesen Kursen sollten, so jedenfalls die Auffassung des Vorstandes, den Prüfern die in Deutschland geltenden Vorschriften nahe gebracht werden, so weit sie für ihre Tätigkeit relevant sind. Die Kurse sollten sich nach Inhalt und Dauer unterschiedlich gestalten, je nachdem ob Prüfer oder Leiter klinischer Prüfungen geschult werden sollen. Zu erinnern ist daran, dass für Leiter klinischer Prüfungen unter Federführung der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft vor längerer Zeit ein Profil erarbeitet wurde, das in die Überlegungen einer zu bildenden Arbeitsgruppe einbezogen werden könnte. Der Vorstand wird nach der Jahresversammlung die Bildung einer dieser Arbeitsgruppe in die Wege leiten.

Auf der Grundlage der Empfehlungen des VFA „Empfehlungen zur Verbesserung der Qualität und Transparenz von nicht-interventionellen Studien“ sowie der Veröffentlichung der „Gemeinsamen Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte“ sowie des Paul-Ehrlich-Instituts zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen hatten wir bei der 25. Jahresversammlung im November 2007 die Frage einer Beteiligung von Ethik-Kommissionen eingehend diskutiert.

Seiner Zeit hatten die Vertreter der beteiligten Bundesoberbehörden eine überarbeitete Fassung ihrer Empfehlungen angekündigt. Soweit bekannt, wird noch an einer einvernehmlichen Formulierung unter allen Beteiligten – hier ist auch das Bundesministerium für Gesundheit einbezogen – gearbeitet. Eine Neufassung der Empfehlungen liegt uns jedenfalls nicht vor.

Die Pflege unserer Homepage hat die Bundesärztekammer inzwischen dem Kölner Büro übertragen. Ich hoffe, dass seither Ihre Änderungs- und Ergänzungswünsche zeitnahe befolgt werden. In die Homepage haben wir den gewünschten Hinweis eingefügt, dass die mit den Protokollen unserer Tagungen dokumentierten Vorträge ausschließlich die Meinung der Referenten wiedergeben und weder den Arbeitskreis noch seine Mitglieder binden. Hiermit soll klar gestellt werden, dass sich „Dritte“ nicht auf Meinungen von Referenten berufen können. Im Impressum findet sich nun auch der gewünschte Hinweis, dass die gewählten Bezeichnungen sowohl Männer als auch Frauen bezeichnen. Wir haben diesen Hinweis nach dem Beispiel anderer akademischer Gremien dem Corpus Juris Civilis Justiniani entnommen.

Im Zusammenhang mit den Leistungen der Bundesärztekammer muss ich erneut auf das ungelöste Problem der Finanzierung unserer Tätigkeit aus Eigenmitteln hinweisen. Die Bundesärztekammer hat bei der Vorbereitung des Fortbildungsseminars in dankenswerter Weise die Verhandlungen mit der Kaiserin-Friedrich-Stiftung geführt und den Vertrag abgeschlossen. Für die Überweisung der Teilnehmergebühren hat sie ein Unterkonto eingerichtet. Für diese Hilfe sollten wir der Bundesärztekammer erneut danken. Ein weitergehendes insbesondere finanzielles Engagement wird die Bundesärztekammer allerdings nicht eingehen.

Über die Stellungnahme des Arbeitskreises zur geplanten Änderung der GCP-Verordnung sowie über die Beantwortung des ICREI-Fragebogens habe ich bereits gestern berichtet.

Der Vorsitzende hat auf Einladung des Berliner Max-Planck-Instituts „Molekulargenetik“ an einem internen Kolloquium über Bedingungen für ein deutsches Humangenom-Projekt teilgenommen. In einem öffentlichen Vortrag hatte zuvor der amerikanische Genetiker Prof. Church sein in den USA geplantes Vorhaben erläutert. Das Genom von 100.000 Freiwilligen soll analysiert und im Internet für Forscher und für die Öffentlichkeit einsehbar sein. Möglichkeiten einer Anonymisierung wurden skeptisch beurteilt. Die versprochene lückenlose Wahrung der Anonymität könne ohnehin niemals garantiert werden. Mit Zustimmung der Betroffenen solle, jedenfalls für den Bereich Forschung, daher auf eine Anonymisierung verzichtet werden. Im Kolloquium wurde der Verzicht auf Anonymisierung mit der Begründung „ohnehin nicht möglich“ teils befürwortet, teils als mit deutschem Recht nicht kompatibel und auch als nicht zumutbar bewertet. Die Mitglieder des Vorstandes haben bei ihrer Sitzung am 6.08.2008 dieser kritischen Einschätzung zugeneigt. Außerdem hält es der Vorstand für kaum wahrscheinlich, dass Bundesbürger bereit sind, einer Veröffentlichung ihres Genoms ohne Anonymisierung zuzustimmen.

Am Ende des Tätigkeitsberichtes dankt der Vorstand der Bundesärztekammer und der Hans-Neuffer-Stiftung für die im Berichtszeitraum gewährte Förderung. Großen Dank schulden wir den Vorsitzenden und den Mitgliedern unserer Arbeitsgruppen, die Zeit und Mühe nicht scheuen, um durch ihre wertvollen Beiträge die Ziele und das Ansehen des Arbeitskreises zu fördern. Sie haben in den vergangenen Versammlungen die Tätigkeit dieser Gruppen gewürdigt, indem sie die Vorlagen, gelegentlich nach sehr engagierter, auch kontroverser Diskussion mit deutlichen Mehrheiten angenommen haben.

Wir danken Prof. Dr. Striebel für die erfolgreiche Weiterentwicklung unserer jährlichen Umfragen, über deren Wert unbestritten ist. Wir haben Prof. Dr. Dr. Wiesing, dem federführenden Herausgeber unserer Reihe „Medizin-Ethik“, für die wiederum fast zeitnahe Vorlage des jüngsten Jahresbandes zu danken. Schließlich gilt mein persönlicher Dank den Mitgliedern des Vorstandes für ihre tatkräftige Unterstützung und die harmonische Zusammenarbeit im Berichtsjahr.“

Diskussion: Der Vorsitzende schlägt vor, das ungelöste Thema der Aufgaben von Ethik-Kommissionen im

Zusammenhang mit laufenden Forschungsprojekten aufzugreifen und zu diskutieren. Es gebe keine Verpflichtung zum Monitoring und dagegen wurden auch Bedenken vorgetragen. Im Bundesministerium der Justiz gibt es Verständnis für diesen Standpunkt. Allerdings sei es ein vielschichtiges und schwieriges Thema. Eigentlich kann es eine EK nicht dabei bewenden lassen, ein Gütesiegel zu erteilen und dann nichts mehr zu unternehmen. Die Kontrolle, ob ein Forschungsprojekt so durchgeführt worden ist, wie von der EK genehmigt, wie es die Herausgeber von Fachzeitschriften fordern ginge allerdings zu weit. Vor dem Hintergrund des Probandenschutzes wurde vom Europarat: eingeführt, dass EK immer wieder eine Prüfung vornehmen sollten. Und zwar wenn wissenschaftliche Erkenntnisse neu vorliegen und sie sollten insbesondere prüfen, ob der einmal erteilte free informed consent noch gilt. Falls nicht, wäre neuer Consent zu erteilen oder die Forschung zu stoppen. Die Bundesrepublik hat dem Zusatz-Protokoll zur Konvention von Oviedo allerdings aufgrund der Regelung der Forschung mit Nicht-Einwilligungsfähigen nicht zugestimmt. Die Ethik-Kommissionen sollten das Recht haben, aber nicht die Pflicht, ein Forschungsprojekt zu begleiten. Rechtliche Bedenken sollten dabei berücksichtigt werden. Zu überlegen sei auch, wie praktische Bedenken ausgeräumt werden können. Insgesamt handele es sich um ein kontroverses Thema, über das man sprechen sollte.

In der Diskussion werden verschiedene Bedenken geäußert. Wiederholt, ob die Ethik-Kommissionen in der Lage seien eine solche Ausweitung zu stemmen und für welche Aufgaben die Kapazitäten und vorhandenen Strukturen ausreichen. Skepsis besteht auch gegenüber einer weiteren Professionalisierung. Ein Wandel zu einem Überwachungsorgan werde laut der Ständigen Konferenz nicht von den Kammern mitgetragen, ein Strukturwandel sei wahrscheinlich die Folge bei diesem Schritt. Die Kammern können jedoch vom Gesetzgeber dazu verpflichtet werden, eine entsprechende Aufgabe zu übernehmen.

Es wurde darauf hingewiesen, dass es sich dabei um eine Kernfrage des Selbstverständnisses handele. Deutlich wurde dabei ein Unterschied zwischen Universitären EK und den Kammern. In der ständigen Konferenz gebe es jedoch ein differenzierteres Bild als in der Stellungnahme: Auch einige Kammern würden ihre Aufgabe in einer Betreuung während der Studie sehen, nicht in einer Überwachung.

Ein mögliches Ziel sei es gemeinsam mit den Forschern eine interne Kontrolle umsetzen, auf der Grundlage des Vertrauens in die Forscher. Eine ständige übergeordnete Beobachtung sei problematisch und praktisch nicht durchzuführen. Dies habe auch politische Implikationen, Vorsicht sei zu üben, vor einer Richtlinie, die nicht praktisch durchgeführt werden kann.

Die Möglichkeit, aktiv werden zu dürfen, müsse es aber geben. Es wird ein Konsens festgestellt, dass Überwachung nicht gewünscht sei, aber Eingriffsmöglichkeiten dennoch gegeben seien. Das Problem dabei besteht jedoch darin, dass das Sollen leicht zu einer Pflicht werden kann. Ein möglicher Kompromiss sei, dass keine Pflicht vorgeschrieben werde, sondern eine Interventionsmöglichkeit eingeräumt. Es kommt auf die konkrete Regelung an. Die Lösung, einer Berechtigung ohne Verpflichtung werde auch von den BOB so gewünscht. In diesem Zusammenhang wird darauf hingewiesen, dass auch die andere Forschung berücksichtigt werden solle, denn 47% seien nicht erfasst.

Es bestehe jedoch auch die Gefahr, dass die Ethik-Kommissionen überflüssig werden, wenn sie sich der Verantwortung entziehen. Es geht dabei nicht nur um den Eingriff bei SUSAR, sondern auch bei neuen Erkenntnissen

In einem Gespräch sei auszuloten, was der Gesetzgeber plane und Bedenken sollen erläutert werden, gegen eine Verpflichtung. Ob der Gesetzgeber tätig werden solle, sei nicht klar. Eine Verpflichtung wird bei der EK gespürt, gegenüber dem Probanden, denen ebenfalls kein irreführendes Gütesiegel vorgespiegelt werden soll.

2.2 Empfehlungen zur Bewertung der Qualifikation von Prüfern und der Geeignetheit von Prüfstellen durch Ethikkommissionen

Frau Henrikus, München

Moderation: Herr Rittner

Die 2004 eingerichtete „Ständige Konferenz der Geschäftsführungen und der Vorsitzenden der Ethikkommissionen der Landesärztekammern bei der Bundesärztekammer (SKO EK LÄK) hat 2007 eine Arbeitsgruppe beauftragt, Empfehlungen zur Bewertung der Qualifikation von Prüfern und der Geeignetheit von Prüfstellen durch Ethikkommissionen zu erarbeiten.

Auf der Grundlage der im Rahmen der Sommertagung stattgefundenen Diskussion wird zunächst auf die vom

Vorstand des Arbeitskreises erbetenen Klarstellung, ob das AMG und die GCP-V. gegenüber der ICH-GCP höherrangig und daher im Konfliktfall vorrangig zu beachten seien, eingegangen und aus der Stellungnahme des BMG vorgetragen, dass der Stellenwert von ICH-GCP sich aus verschiedenen Vorschriften des deutschen und europäischen Rechts ergebe und nach § 40 Abs. 1 S. 1 AMG bei klinischen Prüfungen von den dort genannten beteiligten Personen die Anforderungen der guten klinischen Praxis nach Maßgabe des Artikels 1 Abs. 3 der RL 2001/20/EG einzuhalten seien. Des Weiteren seien über die ausdrückliche Übernahme von ICH-GCP in Rechtsvorschriften hinaus die Inhalte von ICH-GCP zur Auslegung der Anforderungen, was ‚gute klinische Praxis‘ bedeute, als maßgeblicher international anerkannter Standard für ethische Anforderungen und Qualitätsanforderungen an die klinische Praxis heranzuziehen.

Anschließend werden Beispiele von Mängelschreiben einiger Ethikkommissionen vorgestellt, die letztlich verdeutlichen, dass bereits zum jetzigen Zeitpunkt eine Vielzahl von Ethikkommissionen unter dem Blickwinkel des Patientenschutzes neben der fachlichen Qualifikation eines Prüfers - insbesondere bei fehlender Prüferfahrung - den Nachweis über Kenntnisse der ICH-GCP fordern (ICH-GCP 4.1.1). (vorgetragene Formulierungsbeispiele u.a.: „...es fehlt der Nachweis der Studienerfahrung oder der Teilnahme an einem GCP-Kurs“ bzw. „...Nachweis entweder der Erfahrung in der Durchführung von Studien nach der 12. AMG-Novelle oder zumindest einer adäquaten GCP-V-Schulung (z.B. Teilnahme an einem Prüfarztkurs nach den Richtlinien der KKS oder von den Ärztekammern anerkannten Prüfarzt-Kursen.)“).

Die Forderung, dass Prüfer angemessene Kenntnisse im Regelwerk der ICH-GCP bei der Durchführung einer klinischen Prüfung nachweisen können, ergibt sich neben der juristischen Verbindlichkeit (§ 40 Abs. 1 AMG) auch aus der Verantwortung des Prüfers für das Wohlergehen des Patienten und der zentralen Aufgabe der Ethikkommissionen, den Schutz der Rechte, die Sicherheit und das Wohlergehen von Prüfungsteilnehmern zu sichern und diesbezüglich Vertrauen der Öffentlichkeit zu schaffen. (so heißt es bei Raspe/ Hüppe / Steinmann in: Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien durch Ethikkommissionen unter der Thematik „Prüfer“ Seite 19: „...Dabei kann es gerade aus ethischer Perspektive notwendig sein, höhere Anforderungen zu stellen, als sie sich aus der formal-juristischen Bedingung ergeben...“)

Vor diesem Hintergrund wird empfohlen, folgende Forderungen an eine angemessene Prüferqualifikation zu stellen:

1. Fachliche Kompetenz (in Abhängigkeit von den Anforderungen der jeweiligen Studie)
2. Kenntnisse über die rechtlichen Rahmenbedingungen und die ethischen Anforderungen bei der Durchführung der klinischen Studie
3. Persönliche Eignung

Da die ICH-GCP in 5.6.1 festlegt, dass der Sponsor dafür verantwortlich ist, dass angemessen qualifizierte Ärzte als Prüfer rekrutiert werden, wird empfohlen, vom Sponsor eine klarstellende Begründung zu fordern, warum aus dessen Sicht die fachliche Qualifikation des Prüfers im Hinblick auf die Anforderungen der konkreten klinischen Prüfung ausreichend ist. (Diese Begründung könnte z.B. in der Nutzen/Risiko-Bewertung im Modul 2 erfolgen). Die Ethik-Kommission obläge es dann, zu prüfen, ob sie der Begründung des Sponsors folgen kann oder ob aus ihrer Sicht – insbesondere im Hinblick auf die Patientensicherheit ggf. weitere / andere fachliche Qualifikationsanforderungen zu stellen sind.

Bezüglich der Beurteilung der Kenntnisse eines Prüfers über die Anforderungen der ICH-GCP wird – abhängig von den Anforderungen des Studiendesigns- empfohlen, zwischen folgenden Konstellationen zu differenzieren:

1. Der Arzt war noch nicht als Prüfer im Sinne von § 4 Abs. 25 AMG tätig.
(Es wird empfohlen, den Nachweis einer Schulung / einer Fortbildung zu fordern (vorzugsweise Teilnahme an einem Prüfarztkurs))

2. Der Arzt war als Prüfer bereits in vergleichbaren Studien vor der 12. AMG-Novelle tätig.

Es wird empfohlen, eine Nachschulung / Fortbildung über die aktuelle Rechtslage zu fordern.

3. Der Arzt war als Prüfer bereits in vergleichbaren Studien nach der 12. AMG-Novelle tätig.

In diesen Fällen kann i.d.R. davon ausgegangen werden, dass der Prüfer über ausreichende Kenntnisse der ICH-GCP verfügt.

Bezüglich der persönlichen Qualifikation eines Prüfers fehlen juristisch belastbare Vorgaben, so dass durch die Ethikkommission der Einzelfall zu würdigen ist und sich sowohl unter dem Blickwinkel der Patientensicherheit als auch der Forschungs- und Berufsfreiheit für die Ethikkommission ein Entscheidungsspielraum ergibt.

Diskussion: Besprochen wird, ob der Empfehlungstext z.B. um die Definitionen zu kürzen sei, und andererseits z.B. bei der Darstellung des Hauptprüfers ergänzt werden sollte.

Die Aufnahme von Definitionen wird damit begründet, dass die Empfehlungen auch das Interesse anderer

Gruppen, die an klinischen Prüfungen beteiligt sind, wie z.B. die pharmazeutische Industrie oder die Prüfer, weckt. In einer Abstimmung zur Frage einer kurzen vs. einer ausführlichen Version der Empfehlungen wurde die vorgestellte, ausführliche Version mehrheitlich begrüßt.

In einer nächsten Sitzung der Arbeitsgruppe sollten die Pflichten des Hauptprüfers, insbesondere die koordinierenden Aufgaben des Hauptprüfers, die sich nicht aus der Gesetzeslage ableiten sondern aus der gängigen Praxis, erörtert werden. Dies würde erlauben, dass die Ethikkommissionen diesbezüglich richtungweisend ihre Vorstellungen einbringen könnten, zumal bislang in der Industrie unterschiedliche Praktiken existieren und kein fixiertes Konzept bezüglich der Pflichten eines Hauptprüfers.

2.3 Bericht der AG SOPs

Herr Helm, Halle

Moderation: Herr Doppelfeld

Die folgenden Beschlussvorlagen werden von Herrn Helm vorgestellt, von den anwesenden Mitgliedern des Arbeitskreises diskutiert und nach einigen Änderungen angenommen (alle ohne Gegenstimmen bei zwei Enthaltungen):

Mustertexte für den Schriftverkehr bei Prüfstellennachmeldungen gemäß § 10 Abs. 4 GCP-V

Eingangsbestätigung der federführenden Ethik-Kommission (Text 21)

Eingangsbestätigung der federführenden Ethik-Kommission nach Mängelbehebung (Text 22)

Bewertung der federführenden Ethik-Kommission (Text 23)

Eingangsbestätigung der beteiligten Ethik-Kommission (Text 24)

Bewertung der beteiligten Ethik-Kommission (Text 25)

Bei ihren nächsten Treffen wird sich die Arbeitsgruppe SOPs mit dem Verfahren bei nachträglichen Änderungen gemäß § 10 Abs. 1 GCP-V beschäftigen.

2.4 Arbeitsgruppe Datenbanken

Herr Grass, Köln

Moderation: Hasford

Herr Grass berichtet aus der Arbeitsgruppe Datenbanken, die sich in den letzten Monaten vor allem damit befasst hat, EkDocmap („Ulmer Datenbank“) weiterzuentwickeln und zu evaluieren, sowie die Möglichkeiten zu klären, Schnittstellen zum Deutschen Studienregister herzustellen und Antragsformulare automatisiert in die Datenbank einzulesen. Hierzu wurden auch für Studien nach dem Medizinproduktegesetz und Studien, die keinen spezialgesetzlichen Regelungen unterliegen, Antragsformulare entwickelt, die sich auf den WHO-Minimum-Dataset und dem sog. Modul 2 stützen. Das Ziel sei es, beschlussfähige Antragsformulare für die Sommertagung vorzulegen.

Zum jetzigen Zeitpunkt sei das Formular gebrauchsfähig und Anträge, die auf CD eingereicht worden sind, können eingesehen werden. Außerdem können mit Hilfe einer Adressdatenbank mit hinterlegten Kontakten Briefe automatisch gestützt generiert werden. Es wird erwartet, dass damit die Arbeit in den Geschäftsstellen wesentlich erleichtert werden kann, z.B. durch Bearbeitungsvermerke oder durch die automatische Generierung von Terminen, die in einen Kalender übertragen werden.

Der aktuelle Zeitplan sieht ab dem 1. Dezember 2008 die Betaversion und den Produktiveinsatz in Ulm vor. Außerdem sollen auch in weiteren AG Datenbank-Kommissionen verstärkt Tests durchgeführt werden. Ab 1. März 2009 soll dann die Vermarktung für alle beginnen und im Laufe des März 2009 soll eine zentrale Schulung wahrscheinlich in Ulm stattfinden. Der Termin wird allen Arbeitskreismitgliedern rechtzeitig bekannt gegeben. Kurz wird auf die technischen Voraussetzungen hingewiesen: Der notwendige Arbeitsspeicher wird auf der Internet-Seite der EK-Docmap genannt. Ob man einen Server benötigt, ist abhängig von der Nutzung. Bei alleinigem Betrieb in der Geschäftsstelle reicht ein aktueller Büro-PC.

Besprochen wird auch der mögliche Datenfluss bei verschiedenen Studien. Ein Antrag an die EK sollte möglichst geeignet sein, die Anforderungen der Registrierung beim deutschen Studienregister zu erfüllen, um

Mehr- und Doppelarbeit seitens der Antragsteller zu vermeiden. Dazu wird kurz erläutert wie die elektronische Antragsstellung ablaufen kann. Auf einem Internetserver können die Daten erfasst werden, die für den Antrag an die Ethik-Kommission benötigt werden. Dem Antragsteller ist möglich diese Daten unmittelbar an das DRKS zu senden. Für den Antrag an die Ethik-Kommission lädt dieser die Daten in strukturierter Form (xml und pdf) herunter und fügt sie dem Antrag bei der Ethik-Kommission auf CD bei. Ein Abgleich der Daten zwischen Ethik-Kommission und dem DRKS ist mit Zustimmung des Sponsors möglich. Als Beispiel wird gezeigt wie das AMG-Formular bzw. solche für andere Studien auszufüllen sind.

Vorteile sind für den Antragssteller, die Ethik-Kommission und das DRKS gegeben. Sie bestehen unter anderem in einer Arbeitserleichterung durch einheitlichere Formulare bei den EK in den freien Studien, zumal der Vorschlag von 2001 zu anderen Studien sehr unterschiedlich genutzt wird. Außerdem wird auch eine höhere Meldefrequenz beim DRKS erreicht.

Diskussion: Es werden Bedenken geäußert, ob ein elektronisches Formular ausreichen wird. Dazu wird angemerkt, dass ein Backup unerlässlich sei und die Schriftform durch die elektronische Fassung nicht ersetzt, sondern ergänzt werde.

Gefragt wird auch, ob mittels der Datenbank die Interaktion zwischen der federführenden und der beteiligten Ethik-Kommission direkt erledigt werden könne. Zurzeit ginge das noch nicht, dazu wäre ein zentraler Server notwendig und Voraussetzung wäre auch, dass die Mehrheit eine solche DB nutzt.

Zu Sicherheitsbedenken bei einem Server und dazu, ob eine Firewall ausreiche, wird angemerkt, dass keine grundsätzlichen Bedenken des Datenschutzbeauftragten bestünden.

Die Kosten betragen nach jetzigem Stand nicht mehr als 1100 Euro/Jahr, wobei eigene Weiterentwicklungen und Anpassungen selbst zu bezahlen seien. Das gelte sowohl für die Einzelplatz- als auch die Serverlösung.

Im Anschluss an die Diskussion wurden noch die zunächst als Beschlussvorlage geplanten Entwürfe besprochen, die jetzt lediglich als Diskussionsgrundlage dienen. „Modul 2“ sei u.U. ein irreführender Begriff - bei Nicht-AMG-Studien sollte man nicht von Modul 2 sprechen. Von anderen wurde keine zwingende Notwendigkeit gesehen, das Verfahren zu ändern. Bereits 2001 habe es einen Antrag für epidemiologische Forschungsvorhaben gegeben, die inhaltliche Beschreibung funktioniere sehr gut. Für andere Studien müssten entsprechende andere Begriffsbezeichnungen gewählt werden.

Bei der möglichen Beschlussvorlage „Elektronische Antragsformulare“ gelte, dass bei Angaben, die über GCP-V hinausgehen, keine Rechtshandhabung bestehe, wenn der Antragsteller die Angaben nicht machen möchte. Dies ist der AG Datenbanken bewusst. Es wurde jedoch darauf verwiesen, dass dies der Erleichterung der Registrierung diene, an der alle Parteien interessiert seien.

2.4 Erfahrungsaustausch und Verschiedenes

Moderation: Herr Doppelfeld

Fehlverhalten von Prüfarzten.

Mögliche Handlungsalternativen und deren rechtlicher Hintergrund wurden bereits besprochen.

Einheitliche Fristen bei nachträglichen Änderungen für die federführenden und die beteiligten Ethik-Kommissionen

Unterschiedliche Fristen sind nicht ausdrücklich gesetzlich festgelegt, aber für die federführende Ethik-Kommission ist eine ausreichende Zeitspanne nach Eingang der Rückmeldung der beteiligten Ethik-Kommission zur rechtzeitigen Bearbeitung notwendig. Die Fristen gemäß GCP bei nachträglichen Änderungen gelten für beteiligte und federführende Ethik-Kommissionen. Beteiligte EK sollte ihre Antwort zwei Tage früher einreichen, damit die federführende Ethik-Kommission die 30-Tage einhalten kann. Fristen nach außen können nur durch die federführende Ethik-Kommission verwaltet werden.

Einheitliche Regelung im Umgang mit Anwendungsbeobachtungen

Es gibt die Bemühung um eine Klarstellung. Es gebe zwar Bedarf nach Ethikvoten, fallen „Anwendungsbeobachtungen“ mit Studienplan unter das AMG. Es besteht auch die Gefahr des Missbrauchs, da

das Votum nicht befolgt bzw. mitgeteilt werden muss. Ein Problem besteht auch darin, was eine zusätzliche Methode sein soll bzw. was medizinische Routine sei bzw. was Leitlinien vorschreiben.

Zustimmung einer Ethik-Kommission für die anonymisierte Verwendung von Überschussgewebe

Eine völlige Anonymisierung sei nicht möglich, die Beachtung der Persönlichkeitsrechte daher umso wichtiger. Bei der Verwendung von Leichenteilen ist die Einwilligung des Sorgeberechtigten notwendig und damit kein Votum der EK nötig. Das Problem der Biobanken besteht darin, dass zukünftige Projekte noch nicht feststehen, aber die Sammlung beginnt. Hierfür gibt es noch keine einheitliche Regelung in D. Folgende Regeln gibt es international: 1. Der Spender muss zustimmen, 2. Es gibt „reasonable efforts“ der Anonymisierung, 3. Die Ethik-Kommission muss informiert werden mit welcher Methode anonymisiert wird, 4. Für anonymisierte Daten wird kein Votum verlangt. Das schwedische Modell sieht vor, dass die Ethik-Kommission bei jedem neuen Projekt gefragt wird und Open Consent erteilt wird. Hierzu gibt es Bedenken der Ärztekammer, jedoch eine Zustimmung der Bundesregierung. Jedenfalls ist der Patient über die Folgen der Anonymisierung aufzuklären. Ein Lösungsvorschlag besteht im Übereignungsvertrag. Die Stellungnahme der Datenschützer sollte jedoch in diesem Zusammenhang nicht ignoriert werden. In dieser Hinsicht entsteht ein weiteres Problem durch die Zentralisierung von Datenbanken.

Wann unterliegt eine nicht CE-zertifizierte Software zur Auswertung von Daten dem MPG-Gesetz?

Es handelt sich dabei um eine Auswertesoftware, eine Kommerzialisierung nicht vorgesehen. Entscheidend sei, sowohl der Eingriff in die Auswertung der Daten des Patienten als auch Folge der Anwendung für den Patienten. Dabei kann es sich um den Teil eines Forschungsvorhabens handeln, wenn es nicht Bestandteil des Geräts ist.

Geplante Abweichungen vom Prüfplan

Das Prüfprotokoll ist einzuhalten.

Forderungen von Versicherern nach einer provisorischen befürwortenden Stellungnahme

Der Versicherungsnachweis gehört zum Antrag, lt. Gesetz. Es gab Probleme bei Nicht-AMG-Studien, die jedoch teilweise gelöst sind.

SUSAR

Eine Bewertung sollte gewünscht sein, sonst sei die Meldung zurückzuschicken, was in der Geschäftsordnung geregelt sein sollte.

Tübingen, den 24.04.2009

Dr. phil. Hans-Jörg Ehni Prof. Dr. med. Dr. phil. Urban Wiesing Prof. Dr. med. Elmar Doppelfeld