

**Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen in der
Bundesrepublik Deutschland**

12. Sommertagung am 24. Juni 2011
Berlin, Kaiserin-Friedrich-Haus

Protokoll

Beginn der Sommertagung: 14.00 Uhr

Ende der Sommertagung: 19.00 Uhr

Die Anwesenheitsliste kann in der Geschäftsstelle des Arbeitskreises eingesehen werden.

1 Begrüßung und Tätigkeitsbericht

Herr Doppelfeld, Köln

Im Namen des Vorstandes begrüßt der Vorsitzende die Vertreterinnen und Vertreter der Mitgliedskommissionen. Weiterhin begrüßt er folgende Vertreterinnen und Vertreter von Ministerien und Bundesoberbehörden: Frau Dr. Geißler, Frau Dr. Krüger und Herrn Hofmann (Bundesministerium für Gesundheit), Frau Dr. Jung (Hessisches Sozialministerium), Frau Lerch (Robert-Koch-Institut) sowie Herrn Direktor und Professor PD Dr. Sudhop (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte), dem der Vorsitzende gleichzeitig für die Leitung der Konsultationsgruppe und den anschließenden Bericht dankt. Die Anwesenheit dieses Personenkreises unterstreiche das fortbestehende Interesse am notwendigen Dialog auf dem Gebiet der medizinischen Forschung. Außerdem begrüßt der Vorsitzende Herrn Prof. Niklaus Tüller vom Netzwerk der Ethik-Kommissionen in der Schweiz.

Zu einigen Themen seien Gastreferenten eingeladen worden. Der Vorsitzende begrüßt Herrn Dr. Habeck, der über geplante Änderungen der Röntgenverordnung und der Strahlenschutzverordnung sprechen werde, sowie Herrn Geißler und Herrn PD Dr. Gödicke, die das Thema „Schutz von Patienten/Probanden als Teilnehmer medizinischer Forschungsvorhaben“ abhandeln werden. Abschließend begrüßt der Vorsitzende die Referenten und Moderatoren aus dem Arbeitskreis und dankt ihnen für ihre Bereitschaft zur Mitgestaltung des Programms.

In den sieben Monaten seit der 28. Jahresversammlung im November 2010 in München habe neben anderen Punkten die Frage der Wiederherstellung des Arbeitskreises als unabhängige Vertretung aller nach Landesrecht gebildeter Ethik-Kommissionen im Fokus des Interesses gestanden. Zu einem Gespräch in dieser Angelegenheit habe, wie in München mitgeteilt, der damalige Präsident der Bundesärztekammer, Herr Prof. Hoppe, zum 20. Januar 2011 nach Berlin eingeladen. An dieser Unterredung hätten der Vorsitzende der „Ständigen Konferenz der Geschäftsführungen und der Vorsitzenden der Ethik-Kommissionen der Landesärztekammern“, Dr. Friebel, der Präsident des Medizinischen Fakultätentages, Herr Prof. Dr. Bitter-Suermann, sowie der Vorsitzende des Arbeitskreises teilgenommen.

Bei dem Gespräch in sehr guter Atmosphäre sei der Wille aller Beteiligten erkennbar gewesen, zu einer einheitlichen Vertretung aller nach Landesrecht gebildeter Ethik-Kommissionen zurückzufinden. Zu Beginn vorgetragene Überlegungen des Präsidenten der

Bundesärztekammer, den Arbeitskreis in ein bei der Bundesärztekammer zu bildendes Gremium gemeinsam mit der Ständigen Konferenz einzubinden, seien nicht weiter verfolgt worden. Der Vorsitzende des Arbeitskreises habe zu dieser etwas überraschenden Offerte dargelegt, dass der Arbeitskreis nach seiner in München erneut bekräftigten Auffassung weiterhin von den Trägern seiner Mitglieder oder ihrer Vereinigung auf Bundesebene, nämlich Bundesärztekammer und Medizinischem Fakultätentag, unabhängig bleiben möchte. Diese Auffassung wurde nachdrücklich vom Präsidenten des Medizinischen Fakultätentages unterstützt. Im weiteren Verlauf des Gesprächs habe sich dann offenbar die Einsicht gefestigt, dass auch in Zukunft mit dem Arbeitskreis in seiner jetzigen Stellung zu rechnen sei.

Die Teilnehmer der Berliner Runde hätten einmütig festgestellt, dass ausschließlich der Arbeitskreis über seine Satzung und ihre Änderungen zu befinden habe. Dies schließe Konsultationen nicht aus mit dem Ziel, durch eine entsprechende Fassung der Satzung Ethik-Kommissionen in unterschiedlicher Trägerschaft die Mitgliedschaft zu ermöglichen. Man habe unterstrichen, dass über die Mitgliedschaft im Arbeitskreis, Verbleib oder Wiedereintritt, nur die Träger der Ethik-Kommissionen, d. h. also die Landesärztekammern, die zuständigen Landesbehörden und die Medizinischen Fakultäten zu entscheiden haben. Es werde sicher auch die anwesenden Gäste interessieren, dass die Präsidenten der Ärztekammern, deren Ethik-Kommission nicht mehr dem Arbeitskreis angehörten, der Einladung des Vorstandes gefolgt seien und grundsätzliche Auffassungen zu der bei der Mitgliederversammlung am 25. Juni 2011 zu beschließenden Änderung der Satzung mitgeteilt hätten. In der Berliner Gesprächsrunde habe das seit langem im Arbeitskreis geübte und in München kodifizierte Konsultationsverfahren vor der Abgabe von Stellungnahmen Zustimmung gefunden. Dabei seien sich die Beteiligten bewusst gewesen, dass angesichts zeitlicher Vorgaben für solche Stellungnahmen dem Vorstand des Arbeitskreises eine angemessene Vertretungsmacht einzuräumen sei.

Der Vorsitzende habe das Berliner Gespräch auch genutzt, um nach Hinweisen auf die immer wieder behauptete, aber bislang niemals konkret belegte Gefahr für den Bestand des föderalen Systems der Ethik-Kommissionen zu fragen. Die Repräsentanten der Bundesärztekammer, erfahrene Berufspolitiker, hätten seiner bekannten Auffassung zugestimmt, dass es gegenwärtig keine ernstzunehmenden Hinweise auf beabsichtigte Änderungen des in Deutschland etablierten Systems medizinischer Ethik-Kommissionen zur Beratung von Forschungsvorhaben gebe. Als nächster Schritt solle ein weiteres Gespräch nach Abschluss der Satzungsdiskussion stattfinden.

Mit der Revision der Richtlinie 2001/20/EG, über die Herr Hasford im Laufe des Nachmittags sprechen werde, ziehe allerdings eine andere Gefahr für Ethik-Kommissionen herauf. Nach dem Vorschlag für eine Revision solle das nach nationalem Recht etablierte System der Beratung durch Ethik-Kommissionen zwar im Grundsatz unangetastet bleiben. Es gebe aber deutliche Bestrebungen, die Zuständigkeit der Ethik-Kommissionen etwa nach dem Beispiel der Verhältnisse im Vereinigten Königreich oder in Frankreich einzuschränken und ihnen die Beurteilung der wissenschaftlichen Qualität und der rechtlichen Zulässigkeit von Projekten zu entziehen. Dagegen müsse sich der Arbeitskreis mit allem Nachdruck wenden. Es könne nicht angehen, dass eine Ethik-Kommission bei der Beurteilung eines Forschungsvorhabens gebunden sei an Atteste über die rechtliche Zulässigkeit und die wissenschaftliche Qualität, die andere Gremien erteilt hätten. Der Vorsitzende gibt seiner Hoffnung Ausdruck, dass die Überlegungen des Arbeitskreises zur Erhaltung der Zuständigkeit deutscher Ethik-Kommissionen bei den anwesenden Vertreterinnen und Vertretern der zuständigen Instanzen in Bund und Ländern auf fruchtbaren Boden fallen.

Angesichts dieser und weiterer Fragen bestehe das dringende Bedürfnis, innerhalb der Europäischen Union die Akzeptanz und die Interventionsmöglichkeiten der Ethik-Kommissionen nachdrücklich zu fördern. Insbesondere auf dem Gebiete der klinischen Prüfung von Arzneimitteln seien als Akteure auf europäischer Ebene die EU-Kommission, wis-

senschaftliche Organisationen, Verbände der pharmazeutischen Industrie, Vereinigungen von Patienten sowie das European Forum for Good Clinical Practice zu finden. Eine eigenständige Vertretung der Ethik-Kommissionen fehle demgegenüber. Ihre Bildung liege aber offenbar auch im Interesse der Europäischen Kommission. Ein erster, von der Kommission finanzierter Versuch, ein europäisches Netzwerk nationaler Repräsentationen von Ethik-Kommissionen einzurichten, sei leider gescheitert.

Die Kommission habe das auf zwei Jahre befristete Projekt neu ausgeschrieben und um die Jahreswende 2010/2011 dem Deutschen Referenzzentrum für Ethik in den Biowissenschaften, DRZE, in Bonn den Zuschlag erteilt. Die ersten Beratungen und Arbeitsschritte des Projekts EURECNET hätten im Februar 2011 begonnen. Leider habe die EU-Kommission abgelehnt, den Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen, immerhin eines der ältesten Netze nationaler Ethik-Kommissionen, als Teilnehmer des Projektes anzuerkennen, da er kein eingetragener Verein sei. Gegen die persönliche Mitarbeit des Vorsitzenden (als Angehöriger der Medizinischen Fakultät in Bonn) seien jedoch keine Einwände erhoben worden. Sollte die Mitgliederversammlung die Umwandlung in einen rechtsfähigen Verein beschließen, werde der Vorsitzende selbstverständlich versuchen, den Arbeitskreis nachträglich als Partner des Forschungsprojektes einzufügen.

Von der europäischen Ebene sei weiterhin zu berichten, dass der auch dem Arbeitskreis vor längerer Zeit zur Konsultation vorgelegte Leitfaden für die Mitglieder von Ethik-Kommissionen im Dezember 2010 vom Lenkungsausschuss „Bioethik“ des Europarates verabschiedet worden sei. Gegenwärtig werde eine deutsche Übersetzung vorbereitet, die nach Rücksprache mit dem zuständigen Bundesministerium der Justiz vom Lenkungsausschuss publiziert werden solle.

Aus Gründen der wissenschaftlichen Aktualität zu erwähnen sei eine Diskussion am 18. Januar 2011 mit einer Arbeitsgruppe des Wissenschaftsrates zum Thema „Tiefe Hirnstimulation“. Dabei sei klargestellt worden, dass entsprechende Forschungsvorhaben selbstverständlich der für den Leiter des Projektes zuständigen Ethik-Kommission zur Beurteilung vorzulegen seien. Bei dem Gespräch habe der Vorsitzende feststellen können, dass Band 23 der Schriftenreihe des Arbeitskreises mit dem Generalthema „Technik im Gehirn“ auch bei den Mitgliedern der Diskussionsrunde des Wissenschaftsrates große Aufmerksamkeit gefunden habe. Der Vorstand beabsichtige, das Thema „Tiefe Hirnstimulation“ zum Schwerpunktthema der 29. Jahresversammlung im November zu machen und dabei wegen einschlägiger Erfahrungen die Kollegen der Universität Magdeburg zu beteiligen.

Im Blick auf die Schriftenreihe dankt der Vorsitzende der Hans-Neuffer-Stiftung für die gewährte Förderung sowie dem Herausgeber der Reihe, Herrn Professor Dr. Dr. Wiesing. Band 24 der Reihe, eine kritische Würdigung der Deklaration von Helsinki, werde im Herbst 2011 erscheinen.

Abschließend dankt der Vorsitzende den Vorsitzenden der Arbeitsgruppen, deren Ergebnisse in der Mitgliederversammlung beraten und gegebenenfalls in Beschlüsse gefasst würden. Ausdrücklich dankt er Herrn Professor Striebel, der die jährlichen Umfragen mit großer Zuwendung, Geduld und Akribie durchführe. Der Vorstand erneuere seine herzliche Bitte an alle Mitglieder, Herrn Professor Striebel bei der Erledigung seiner gelegentlich sicher mühevollen Aufgabe auch in Zukunft nach besten Kräften zu unterstützen. Die Umfragen seien ein wertvolles Instrument auch als Qualitätsausweis für den Arbeitskreis insgesamt und für die ihm angehörenden Ethik-Kommissionen. Weiterhin dankt der Vorsitzende allen Anwesenden für die harmonische Zusammenarbeit und den Mitgliedern des Vorstandes für die tatkräftige Unterstützung bei der Führung der laufenden Geschäfte insbesondere auch in Hinblick auf die kontinuierlichen Verhandlungen und Gespräche mit Repräsentanten der Bundesärztekammer sowie des Medizinischen Fakultätentages.

Mit einem Hinweis auf den Termin der 29. Jahresversammlung (18. und 19. November 2011 in der Charité) schließt der Vorsitzende seinen Tätigkeitsbericht.

2 Konsultationsgruppe zu klinischen Prüfungen von Arzneimitteln

Herr Sudhop, Bonn

Die Konsultationsgruppe, an der sich Vertreterinnen und Vertreter des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte, des Robert-Koch-Instituts, des Paul-Ehrlich-Instituts, des Verbands der forschenden Arzneimittelindustrie (VFA), des Bundesverbands der pharmazeutischen Industrie und des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen beteiligen, hat sich am Vormittag der Sommertagung getroffen. Diskutiert wurde die Möglichkeit, die häufig eingereichten **Protokolle zu pre-study-visits** in der Weise zu ergänzen, dass studienspezifische Besonderheiten (etwa die Notwendigkeit der Beteiligung bestimmter Fachärzte) besser erkennbar werden. Weiterhin wiesen Vertreter des VFA darauf hin, dass einzelne Ethik-Kommissionen den Abschluss von **Wegeunfallversicherungen** verlangen, teilweise mit Deckungssummen im sechsstelligen Bereich. Die Vertreter des Arbeitskreises stellen klar, dass Hinweise auf eine Wegeunfallversicherung empfehlenden Charakter haben und keinen Versagungsgrund darstellen. Über die **AMG-Novellierung** konnte in der Konsultationsgruppe nicht konkret verhandelt werden, da noch kein Referentenentwurf vorlag. Von den Bundesoberbehörden (BOB) angesprochen wurde der Sachverhalt, dass die EU-Kommission **Guidances** verabschiede, die sich von den Konsultationsfassungen deutlich unterschieden. So enthalte die kürzlich veröffentlichte CT3-Guidance zur Meldung von Nebenwirkungen einige *last minute changes*, die möglicherweise inkompatibel mit der deutschen GCP-Verordnung seien. In solchen Fällen seien die BOB an das deutsche Gesetz gebunden. Sie könnten Guidance-Dokumenten nur folgen, soweit sie nicht mit deutschen Gesetzen kollidierten. Vom VFA gewünscht wurde die Diskussion über die **Anforderungen an GCP-Schulungen**. Hier wurde von den Vertretern des Arbeitskreises berichtet, dass sich keine Änderung des Sachstandes ergeben habe. Der Hinweis von VFA-Vertretern auf ein BVG-Urteil, dass die ärztliche Approbation zu allen ärztlichen Handlungen berechtige und die Forderung nach weiteren Qualifikationen verfassungswidrig sein könne, wurde von den Vertretern des Arbeitskreises als neben der Sache liegend eingeschätzt. Länger diskutiert wurde das **Konsultationspapier der Europäischen Kommission zur Änderung der Clinical Trials Directive**. Eckpunkte der möglichen Änderungen sind *risk-adapted approach*, *single submission*, *single opinion* und *CAP-Procedure*. Im Blick auf den *risk-adapted approach* ist ein Vorpreschen der britischen Behörde, der *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA), zu verzeichnen. Klinische Prüfungen der Phasen IV und IIIb (wenn der *off-label-use* als Standard betrachtet werden kann) müssen der MHRA nur noch angezeigt werden. Falls innerhalb von 14 Tagen keine Einwände erhoben werden, gilt die klinische Prüfung als genehmigt. Die zentrale Einreichung wird von den BOB und vom VFA grundsätzlich begrüßt, eine zentrale Genehmigung auf europäischer Ebene hingegen abgelehnt. Die *CAP-Procedure* (*coordinated assessment procedure*), die der VHP ähnelt (vgl. Protokoll der 11. Sommertagung) wird vom VFA zumindest für multinationale Studien begrüßt. Aus Sicht der BOB müsste geklärt werden, was bei nicht ausräumbaren Kritikpunkten einzelner Mitgliedstaaten geschieht. Derzeit angedacht ist nicht die Suche nach einem Kompromiss und die Aufnahme der Kritik in einen ggf. geänderten Prüfplan, sondern ein „opt-out-Verfahren“, demzufolge die klinische Prüfung in einem solchen Fall in dem betreffenden Staat nicht stattfinden kann. Aus Sicht der BOB und der Ethik-Kommissionen ebenfalls problematisch ist die *single opinion*, d.h. zuständige Ethik-Kommission und zuständige Behörde geben in jedem Mitgliedstaat nur noch eine gemeinsame Stellungnahme ab. Dieses Verfahren wird bereits in einigen Ländern (z.B. Schweden, Österreich, Niederlande) praktiziert. Zu beachten ist, dass lediglich 25% aller klinischen Prüfungen multinational sind. Themen unter „**Verschiedenes**“ waren der Sachstand zu den Mustertexten zur Information und Einwilligung bei klinischen Prüfungen mit Minderjährigen, telefonische Abschlussvisiten, die Zahl „kombinierter“ klinischer Prüfungen (AMG und MPG),

der Umgang mit nicht verbrauchter Studienware, die Pseudonymisierung und die ausstehende Bekanntmachung der BOB zu § 42b AMG. Im Zusammenhang mit den von der Mitgliederversammlung zu verabschiedenden Mustertexten wird von den Vertretern des VFA die Bitte an die Ethik-Kommissionen herangetragen, auf den jeweiligen Homepages auf die Mustertexte zur Patienteninformation und –einwilligung zu verweisen. Ausschließlich telefonische Abschlussvisiten bei klinischen Prüfungen werden als problematisch angesehen, in den meisten Fällen ist aus medizinischen und ethischen Gründen eine „klassische Visite“ erforderlich. Kombinierte klinische Prüfungen (z.B. mit Insulin-Fertigpens) sind selten. Sie erfordern zwei Anträge bei der BOB (AMG und MPG), aber nur eine Probandenversicherung. Beim Umgang mit nicht verbrauchter Studienware muss unterschieden werden: Gelabelte Prüfpräparate dürfen nicht anderweitig verwendet, ungelabelte und ungeöffnete Arzneimittel können an die Apotheke zurückgegeben werden. Bei der Überlassung von technischem Gerät darf kein Korruptionsverdacht aufkommen. Im Blick auf die Pseudonymisierung stellt das „White Paper“ der Arbeitsgruppe „Wissenschaft“ der Datenschutzbeauftragten des Bundes und der Länder aus dem Jahr 2006 klar, dass bis zu einer möglichen gesetzlichen Klarstellung die Verwendung des vollständigen Geburtsdatums ohne gleichzeitige Verwendung der Initialen zulässig ist. Die Bekanntmachung der BOB zu § 42b AMG (Bericht über alle Ergebnisse konfirmatorischer klinischer Prüfungen zur Eingabe in die Datenbank gemäß § 67a Abs. 2 AMG) soll Anfang Juli 2011 veröffentlicht werden.

3 Geplante Änderungen der Röntgenverordnung und der Strahlenschutzverordnung

Herr Habeck, München

Die Novellierung der Röntgen- sowie der Strahlenschutzverordnung hat mittlerweile den Bundesrat passiert. Mit der Veröffentlichung im Bundesgesetzblatt und mit dem Inkrafttreten ist für den Oktober/November 2011 zu rechnen. Die beiden Verordnungen und deren Änderungen sind für den Bereich „Medizinische Forschung“ im Wesentlichen identisch. Durch die Novelle unverändert bleibt die grundlegende Unterscheidung, ob die Strahlenanwendung am Menschen der Heilkunde oder der medizinischen Forschung dient. Die Schlüsselfrage für diese Unterscheidung lautet: Würde der Proband die betreffende Anwendung auch dann erhalten, wenn er nicht an der Studie teilnähme? Wenn diese Frage mit „ja“ beantwortet wird, ist von Heilkunde auszugehen, falls die Frage verneint wird, von medizinischer Forschung. Bei einer Strahlenanwendung im Bereich der medizinischen Forschung ist eine Genehmigung des Bundesamtes für Strahlenschutz (BfS) gesetzlich vorgeschrieben. Das BfS prüft das Bestehen eines zwingenden Bedürfnisses für das Forschungsvorhaben, die Übereinstimmung der Strahlenanwendung mit dem Zweck der Forschung, das Fehlen eines Alternativ-Verfahrens mit geringerer Strahlendosis, Möglichkeiten zur Dosisminimierung, das Nutzen-Risiko-Verhältnis, die Körperdosis und die Beschränkung der Probandenzahl auf das für die Studie notwendige Maß.

Mit der Novellierung neu eingeführt wird die Fallgruppe „Begleitdiagnostik“ bei Strahlenanwendungen im Rahmen von klinischen Studien. Bei Studien, die in die Gruppe „Begleitdiagnostik“ fallen, wird das Genehmigungsverfahren beim BfS vereinfacht. In der Fallgruppe „Begleitdiagnostik“ ist die Strahlenanwendung lediglich „Mittel zum Zweck“, indem sie etwa der Überprüfung von Ein- und Ausschlusskriterien (z.B. Thorax-Röntgen zum Ausschluss einer Tuberkulose) oder der Erhebung eines klinischen Endpunktes (z.B. Thorax-CT zur Verlaufskontrolle beim Bronchialkarzinom) dient. Das vereinfachte Verfahren in der Fallgruppe „Begleitdiagnostik“ setzt weiterhin voraus, dass nur einwilligungsfähige Patienten

ab dem vollendeten 18. Lebensjahr in die Studie eingeschlossen werden, deren Behandlung im Rahmen des Vorhabens geprüft wird, dass die Art der Strahlenanwendung den anerkannten Standardverfahren der Heilkunde entspricht, dass die Art und Häufigkeit der Strahlenanwendung dem Zweck des Forschungsvorhabens entsprechen und dass die beim BfS registrierte Ethik-Kommission eine zustimmende Stellungnahme abgegeben hat. In dieser Fallgruppe sind – im Gegensatz zum herkömmlichen Verfahren – Nachweise im Hinblick auf Fachkunde und Betriebs- bzw. Umgangsgenehmigung entbehrlich. Außerdem ist eine über die Probandenversicherung nach Arzneimittelgesetz (AMG) oder Medizinproduktegesetz (MPG) hinausgehende Absicherung nicht erforderlich. Sofern hingegen begleitdiagnostische Strahlenanwendungen nicht alle o. g. Voraussetzungen erfüllen, unterliegen sie dem ausführlichen Genehmigungsverfahren.

Von der „Begleitdiagnostik“ zu unterscheiden ist die Strahlenforschung im engeren Sinn, bei der die Strahlenanwendung selbst das Ziel des Forschungsvorhabens ist und hinsichtlich ihrer Eignung für einen bestimmten Zweck bewertet wird (z.B. Erhebung von Sensitivität und Spezifität eines neuen radiologischen Verfahrens). Für solche Projekte gilt nach wie vor das ausführliche Verfahren. Für die Ethik-Kommissionen wird mit der Novelle eine 60-Tage-Frist nach Eingang der erforderlichen Unterlagen eingeführt. Weiterhin sollen die Ethik-Kommissionen nun in ihrer schriftlichen Stellungnahme ausdrücklich das Vorliegen eines zwingenden Bedürfnisses im Sinne des § 24 Abs. 1 Nr. 1 StrlSchV bzw. § 28b Abs. 1 Nr. 1 RöV für das Forschungsvorhaben bestätigen. Veränderungen bei der Ethik-Kommission sind dem BfS als zuständiger Bundesoberbehörde unverzüglich anzuzeigen.

Diskussion

Im Zentrum der Diskussion steht das „zwingende Bedürfnis“ für die Forschung, das von der Ethik-Kommission bestätigt werden muss. Weiterhin wird auf das Minimierungsgebot bei der Fallzahl zur Vermeidung überflüssiger Strahlenexpositionen hingewiesen. Bedauert wird, dass dem BfS keine Bearbeitungsfrist vorgegeben wird.

Nachtrag

Mit Schreiben vom 26.07.2011 hat Herr Dr. Habeck präzisiert, dass die Stellungnahme zum „zwingenden Bedürfnis“ aus seiner Sicht keinen neuen Sachverhalt darstellt. Der Verordnungsgeber möchte durch den ergänzten Nebensatz in der Strahlenschutz- bzw. Röntgenverordnung lediglich klarstellen, dass ein Schwerpunkt der Begutachtung durch die Ethik-Kommission auf der Prüfung des wissenschaftlichen Wertes eines Forschungsvorhabens liegen soll. Da die Beurteilung der wissenschaftlichen Relevanz bereits seit langem zum Begutachtungsumfang klinischer Studien durch Ethik-Kommissionen gehört, wird die geplante Novelle der Strahlenschutz- und Röntgenverordnung den bisherigen Begutachtungsumfang für die Kommissionen nicht zwingend erhöhen.

4 Revision der Richtlinie 2001/20/EG

Herr Hasford, München

In den 27 Mitgliedstaaten der Europäischen Union (EU) leben ca. 500 Millionen Einwohner mit mehr als 23 Muttersprachen. Es gibt mindestens 27 nationale Arzneimittelbehörden (NCA) und mehr als 1.900 Ethik-Kommissionen (EK), davon ca. 1.300 allein in Italien. Die Zahl der genehmigten klinischen Prüfungen hat seit 2007 um ca. 30 Prozent abgenommen. Sponsor von 64 Prozent der klinischen Prüfungen ist die pharmazeutische Industrie. Etwa 25

Prozent der klinischen Prüfungen in der EU finden multinational, d.h. in mehr als einem Mitgliedstaat statt.

Die geplante Novellierung der Richtlinie 2001/20/EG (*Clinical Trials Directive*, CTD) soll der administrativen Vereinfachung, insbesondere bei multinationalen Studien, dienen. Kernpunkte sind die *single submission*, die *coordinated assessment procedure* (CAP), die *single opinion* und das Risiko-adaptierte Bewertungsverfahren. Der Arbeitskreis hat in seiner Stellungnahme zum *public consultation paper* (PCP) in Bezug auf die *single submission* die Komplexität der gleichzeitigen Antragstellung bei EK unterschiedlicher Länder herausgestellt. Etliche Unterlagen, die von den EK bewertet werden, sind länderspezifisch und müssen zum Teil auch in der jeweiligen Landessprache verfasst sein. Dieser Sachverhalt wird die *single submission* erheblich erschweren und stellt – gemeinsam mit der Tatsache, dass nur 25 Prozent der Studien multinational angelegt sind – den Nutzen des Verfahrens grundsätzlich in Frage. Im Blick auf die CAP ist unklar, wie die EK eingebunden werden sollen. Aus Sicht des Arbeitskreises hat die EU-Kommission keine rechtliche Ermächtigung für die Regelung ethischer Belange. Die ethische Bewertung klinischer Prüfungen sollte unbedingt national geregelt bleiben. Nur so wird den unterschiedlichen Traditionen, Erfahrungen, Kulturen und Wertesystemen, den unterschiedlichen klinischen Standards und Versorgungsniveaus sowie den unterschiedlichen rechtlichen Rahmenbedingungen (z.B. Versicherungen, Strahlenschutz, Inhalte der Aufklärung) Rechnung getragen. Zu bedenken ist auch, dass EK über ihre Bewertungen als Kommission entscheiden müssen, dabei jedoch meist auf ehrenamtlicher Basis arbeiten und sich in der Regel nur einmal monatlich treffen. Durch diese Struktur, die u.a. eine angemessene Beteiligung aktiver Wissenschaftler und anderer Berufsgruppen an den EK sicherstellt, unterscheiden sich EK grundsätzlich von NCA. Eine Zusammenarbeit der EK über nationale Grenzen hinweg, wie sie durch die CAP gefordert würde, erscheint vor diesem Hintergrund problematisch. Ebenfalls problematisch ist die im Zusammenhang mit der CAP in Betracht gezogene *single opinion*, d.h. die gemeinsame Stellungnahme von NCA und EK in jedem Mitgliedstaat. NCA und EK haben weitgehend unterschiedliche Prüfaufträge. Die Überlappungen zwischen den Aufgaben, wie sie z.B. in der deutschen GCP-Verordnung definiert sind, dienen der Sicherstellung der wissenschaftlichen und ethischen Qualität der Studien. Auch die BOB hat in ihrer Stellungnahme zum PCP betont, dass der bisherige Prüfungsumfang der EK in Deutschland beizubehalten ist und dass BOB und EK unabhängige Bewertungen von klinischen Prüfungen vornehmen sollten. Beim Risiko-adaptierten Bewertungsverfahren plant die EU-Kommission prozedurale Erleichterungen für Studien mit geringem Arzneimittel-Risiko. Wesentliches Kriterium für die Zuordnung in eine von drei Risikoklassen (a, b oder c) soll der Zulassungsstatus der Prüfsubstanz(en) sein. Der Arbeitskreis steht diesen Überlegungen grundsätzlich positiv gegenüber, hält es aber für wichtig, dass den EK ein Entscheidungsrecht über die Risikoklasse zugestanden wird, dass weiterhin alle Studien, gleich welcher Risikoklasse, von den EK bewertet werden müssen und dass grundsätzlich alle Studienteilnehmer versichert werden. Die Risikoklasse könnte bei der Deckungshöhe der Versicherung berücksichtigt werden.

Abschließend und zusammenfassend weist Herr Hasford darauf hin, dass von der Europäischen Kommission eine weitere Harmonisierung der Verfahren angestrebt und sehr wahrscheinlich auch realisiert wird. Unklar ist die Beteiligung der EK an diesem Prozess. Die EK sind europaweit nicht vernetzt und auf die Herausforderungen nur unzureichend vorbereitet. Die Kooperation zwischen den EK in Europa wird durch die sehr unterschiedliche Struktur und Arbeitsweise der EK in den Mitgliedstaaten erschwert.

Diskussion

In der Aussprache wird hervorgehoben, dass in Debatten, wie sie derzeit auf europäischer Ebene geführt werden, auch Chancen liegen. Der Arbeitskreis solle nicht nur denkbare Probleme benennen, sondern stets auch betonen, dass die in Deutschland mittlerweile eingespiel-

ten Verfahren bei der Bewertung/Genehmigung klinischer Prüfungen anerkanntermaßen sehr gut funktionieren und auch Modellcharakter haben könnten.

5 Neufassung der „Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien durch Ethik-Kommissionen“, Sachstand

Herr Raspe, Lübeck

Herr Harder, Frankfurt/M.

Die „Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien durch Ethik-Kommissionen“ wurden in den Jahren 2003/2004 im Rahmen eines vom BMBF geförderten Projektes erarbeitet und im Jahr 2006 als Band 18 der Reihe „Medizin-Ethik“ veröffentlicht. Das Projektvorhaben „Aktualisierung und Vertiefung der Empfehlungen zur Begutachtung medizinischer Forschungsvorhaben durch Ethik-Kommissionen“ (AVEEK) wurde gleichsam vom BMBF gefördert. Der Arbeitskreis übernahm bei der Antragstellung die Rolle der „unterstützenden Organisation“. Ziele der „Empfehlungen“ sind die Harmonisierung und Standardisierung der Beratungs- und Begutachtungsprozesse von Ethik-Kommissionen, die Schaffung von Transparenz und Nachvollziehbarkeit aller Prozesse sowie einer gemeinsamen „Plattform“ für Forschende und Ethik-Kommissionen, die Verbesserung der Verständigung zwischen Kommissionen und Forschenden, die Erleichterung der Arbeit von Forschenden und Ethikkommissionen sowie effektivere Beratungsprozesse zum Schutz von Forschenden und Beforschten. Adressaten sind demzufolge die Ethik-Kommissionen, insbesondere neue Mitglieder, Antragsteller sowie Förderer von Forschungsvorhaben und Studienteilnehmer. Die „Empfehlungen“ sind spezifisch für die Situation in Deutschland verfasst und unterscheiden sich dadurch vom „Guide for Research Ethics Committee Members“, der kürzlich vom Steering Committee on Bioethics des Europarates veröffentlicht wurde. Die „Empfehlungen“ konzentrieren sich auf den Beratungs- bzw. Bewertungsprozess von Forschungsvorhaben durch die Ethik-Kommission und untergliedern dieses komplexe Geschehen in 35 Prüfpunkte, die jeweils aus forschungsmethodischer und aus medizinethischer Sicht begründet und zu denen Auszüge aus den einschlägigen Gesetzen, Verordnungen, Leitlinien und Kodizes dargestellt werden. Diese 35 Prüfpunkte sind ihrerseits auf fünf Blöcke (Studienbasis; Fragestellung und Studiendesign; Schutz und Sicherheit der Studienteilnehmer; Dokumentation, Auswertung und Publikation; zusammenfassende Beurteilung der ethischen Vertretbarkeit) verteilt. Die „Empfehlungen“ wurden erweitert um eine „Handreichung zur Abwägung von Nutzen- und Schadenpotenzialen“, die auf 15 Seiten in vier Schritten exemplarisch durch den Abwägungsprozess führt. Diese Handreichung ist seit März 2011 in Erprobung. Die aktualisierten und besonders im Bereich der Chancen-Risiken-Abwägung erweiterten Empfehlungen werden zum Projektende (bis Ende 2011) allen Mitgliedern des Arbeitskreises als PDF zur Verfügung gestellt.

Herr Harder hebt als Mitglied des Projektbeirates den Nutzen der „Empfehlungen“ hervor. Sie ermöglichen ein strukturiertes Vorgehen der Ethik-Kommission, bieten Kriterien für Nachforderungen und Ablehnungen, können zu einer höheren Transparenz des Verfahrens und damit zur Legitimation der Entscheidung der Ethik-Kommission beitragen. Die „Handreichung zur Abwägung von Nutzen- und Schadenpotenzialen“ wurde an einer Arzneimittelprüfung (Phase IV) erprobt. Für die Kategorien „Eigennutzen/Eigenschaden“, „Gruppenutzen/Gruppenschaden“, „Fremdnutzen/Fremdschaden“ wurden entsprechend der „Handreichung“ Punktwertungen (0-3) gegeben. In einem Assessment wurde dann der „Nettonutzen“ der Studie berechnet. Dieses Verfahren könnte zu einer Begründung von Einwänden oder von Kritik der Ethik-Kommission im Rahmen einer berufsrechtlichen Beratung beitragen, ob auf

dieser Basis eine rechtssichere Ablehnung von klinischen Prüfungen gemäß AMG oder MPG möglich wäre, ist allerdings fraglich.

Diskussion

In der Aussprache wird in Frage gestellt, ob sich die Abwägung von Nutzenpotentialen und Schadensrisiken in der präsentierten Form mathematisieren lässt. Bei einer konsequenten Anwendung des Verfahrens müsste man auch einen Cut-off-Wert festlegen, der eine Zustimmung der Ethik-Kommission ermöglicht bzw. unmöglich macht. Zu fragen ist auch, ob die Abwägung in dieser abstrakten Form ausschließlich von außen erfolgen sollte oder ob eine Einschätzung des „individuellen Nettonutzens“ nicht eher von der Probandin/dem Probanden selbst vorgenommen werden müsste.

6 Schutz von Patienten/Probanden als Teilnehmer medizinischer Forschungsvorhaben

6.1 Schutzvorschriften

Herr Gödicke, Gießen

Die in §§ 40 ff. AMG, §§ 20 ff. MPG und § 15 MBOÄ festgehaltenen Schutzvorschriften im Zusammenhang mit medizinischer Forschung dienen der Abwehr mangelbehafteter Studien und damit dem Schutz von Leben, Körper und Gesundheit von Probanden oder Patienten. Voraussetzung eines Forschungsprojektes sind beispielsweise der Abschluss pharmakologisch-toxikologischer Studien zum Prüfpräparat, die ärztliche Vertretbarkeit möglicher Nachteile für die Probanden/Patienten und denkbare objektive Teilnahmebeschränkungen (Teilnahme von Probanden oder Patienten, Einschluss Minderjähriger, Einschluss Einwilligungsunfähiger?). Zusätzlich ist bei vielen Projekten eine verschuldensunabhängige Probandenversicherung vorgeschrieben. Die Einhaltung der Bestimmungen wird durch geregelte Verfahren bei der zuständigen Bundesoberbehörde und bei der zuständigen Ethik-Kommission geprüft. Die Nicht-Einhaltung der Regularien kann auf der Grundlage des BGB und des StGB sanktioniert werden.

Neben dieser Abwehrperspektive (Schutz vor Forschung) ist auch die Leistungsperspektive (Schutz durch Forschung) interessant. Gemeint ist die Frage, ob Patienten einen Anspruch auf die Teilnahme an einer Studie erheben können, wenn die Studienbehandlung im Blick auf ihre Erkrankung erfolgversprechend ist. Vorteile einer Studienbehandlung können die Zugriffsmöglichkeit auf innovative und noch nicht zugelassene Arzneimittel sowie die kostenlose Versorgung sein. Zu einem möglichen Anspruch gegenüber dem Sponsor oder auch gegenüber dem Prüfer gibt es weder gesetzliche Regelungen noch Gerichtsentscheidungen. Die Diskussion beschränkt sich bislang auf die Erstattungspflicht der GKV oder PKV bei nicht etablierten Behandlungsmethoden. Dabei stellt sich die Frage, ob eine Studienteilnahme als „Heilbehandlung“ eingestuft werden kann. Dies kann für klinische Prüfungen der Phase II und III zutreffen, soweit der therapeutische Effekt zumindest als Nebenzielparаметer auftaucht. Für Phase-IV-Studien mit zugelassenen Präparaten ist die Frage irrelevant. Grundsätzlich besteht für die GKV Leistungspflicht nur für eine schulmedizinisch etablierte Behandlung mit zugelassenen Arzneimitteln. Zu Ausnahmen wie dem *off label use* lassen sich Urteile des Bundessozialgerichtes (zuletzt BSG 30.06.2009 | B 1 KR 5/09 R) oder des Bundesverfassungsgerichtes (06.12.2005 | 1 BvR 347/98 – „Nikolaus“) heranziehen. Unter Würdigung der Rechtslage und Rechtsprechung lässt sich festhalten, dass ein echter Anspruch auf Teilnahme an einer klinischen Prüfung zweifelhaft erscheint und (wenn überhaupt) nur ausnahmsweise

denkbar ist, sofern das Prüfzentrum öffentliche Krankenversorgung betreibt, der Patient an einer lebensbedrohlichen oder regelmäßig tödlichen Erkrankung leidet, keine schulmedizinischen Behandlungsmethoden zur Verfügung stehen, ein therapeutischer Effekt zumindest Nebenzielparameter der Studie ist und sämtliche Ein- und Ausschlusskriterien gewahrt bleiben. Zudem bleiben dem Sponsor die Einhaltung aller biometrischen Vorgaben und Kapazitätsgrenzen vorbehalten.

6.2 Sicht der Teilnehmer

Herr Geißler, Riemerling

Krebspatienten sind nach der Diagnosestellung gezwungen, in kurzer Zeit informierte und auch harte Entscheidungen zu treffen. Sie müssen ihre Erkrankung verstehen und einen erfahrenen Arzt finden. Dabei können andere Patienten mit ähnlichen Erfahrungen helfen. Krebspatienten sollten die Existenz von Studien in „ihrer“ Indikation kennen und die Teilnahme erwägen. Rasch muss eine Therapieentscheidung getroffen und ein Bewusstsein entwickelt werden zu Wechselwirkungen, Therapietreue und Komplementärmedizin. Vor dem Hintergrund dieser Situation ist der Zugang zu Informationen ein fundamentales Bedürfnis der Krebspatienten.

In der Krebsbehandlung werden Innovationen dringend benötigt. Die Clinical Trial Directives 2001/20/EC und 2005/28/EC wurden eingeführt, um den Probandenschutz zu erhöhen, Studienprozeduren EU-weit zu harmonisieren und die Datenqualität und Datenverlässlichkeit zu verbessern. Die Umsetzung hat die Hoffnungen jedoch nicht erfüllt. Aus Patientenperspektive ist die CTD ein Fehlschlag, weil das Harmonisierungsziel verfehlt wurde und multinationale Studien schwerer denn je durchzuführen sind. Dem Ziel einer *single opinion* zum Trotz ist nach wie vor eine Vielzahl von lokalen Ethik-Reviews notwendig. Es kommt zu einer oftmals massiven Zeitverzögerung beim Beginn und im Verlauf klinischer Prüfungen. Weiterhin führte die Probandenversicherung zu erhöhten Kosten ohne erkennbaren Zusatznutzen. Ergebnis der ineffizienten Struktur in den vergangenen Jahren waren der Rückgang der Anzahl beantragter Studien und der geplanten Teilnehmer, der Rückgang der Anzahl teilnehmender Studienzentren durch nicht handhabbare Bürokratie und der massive Rückgang pädiatrischer Krebsstudien. Weiterhin ist eine Kommerzialisierung der klinischen Forschung seit der Umsetzung der CTD zu beobachten. Die Durchführung von akademischen, nicht-kommerziellen Studien und von Therapieoptimierungsstudien wird durch die entstandene Bürokratie behindert.

Hochqualifizierte Ethik-Kommissionen sind eine wichtige und unabhängige Kontrollinstanz. Hier steht jedoch der in Europa betriebene Aufwand in keinem Verhältnis zum erzielten Nutzen. Multinationale Studien werden von einer Vielzahl von Ethik-Kommissionen bewertet. Es ist fraglich, dass die große Anzahl der dabei zutage tretenden unterschiedlichen Meinungen tatsächlich die Patientensicherheit erhöht, zumal die lokalen Kommissionen die Prüfpläne zu einem Zeitpunkt erhalten, an dem eine Änderung des Studiendesigns nicht mehr möglich ist. Wirkungsvoller als das daraus resultierende „Detail-Ping-Pong“ wäre die Beteiligung von Patientenvertretern und Ethik-Kommissionen bereits in der Studienentwurfsphase. Weitere Kritikpunkte aus der Patientenperspektive sind der Überfluss an Dokumentationsverpflichtungen, die Überbetonung von Datenschutzbelangen und der *informed consent*, bei dessen Formulierung in der ersten Linie die Schutzinteressen der Industrie, der Forscher und der Kliniken und nicht die Lesbarkeit für die betroffenen Patienten im Vordergrund zu stehen scheinen. So werden Patientengruppen nur selten eingebunden und befragt, wenn es um diesen zentralen Aspekt klinischer Forschung geht.

Die Vorschläge der Patientengruppen für eine Revision der CTD zielen demzufolge auf eine Stärkung der akademischen Forschung (anstatt den Fokus auf die zulassungsstudien-zentrierte Regulierung zu legen), auf eine Rückkehr zu einem *informed consent*, den Patienten auch verstehen, und auf die Beteiligung von Patientengruppen, wenn deren „Schutzbedürfnis“ in der Politik, in Ethik-Kommissionen und bei der Planung von klinischen Studien diskutiert wird. Konkrete Forderungen sind die zentrale Einreichung der Bewertungsunterlagen, die Beschränkung auf ein hochqualifiziertes Ethik-Votum für die EU, die Verwendung einer Sprache (englisch, außer für Patienteninfo), die Risiko-adaptierte Bewertung (z.B. bei Therapieoptimierungsstudien), die Beschränkung der Sicherheitsberichte auf ein sinnvolles Maß, klare Regeln für SUSARs und substantielle Amendments, eine Erhöhung der öffentlichen Transparenz von Studien, der Anspruch auf Fortsetzung der Prüftherapie nach Ende der Studie (bei Respondern) und eine Überprüfung der Versicherungspflicht (speziell bei Beobachtungsstudien).

Patienten und Patientengruppen sind nicht nur Probanden, sondern kompetente Partner in der klinischen Forschung.

Diskussion

Die in der EU zu beobachtende Abnahme der Anzahl klinischer Prüfungen wird durchaus gesehen, sie kann jedoch auch durch die weltweite finanzielle und wirtschaftliche Krise der zurückliegenden Jahre verursacht sein. Ob eine Verschlankung der Verfahren diesen Trend zu stoppen vermag, ist keinesfalls sicher. Das Prinzip der „single opinion“ wird für Studien in Deutschland praktiziert. Die Formulare für den *informed consent* werden auch von den Ethik-Kommissionen oftmals als zu lang und unübersichtlich kritisiert. Sie dienen aber auch der Absicherung des verantwortlichen Arztes, dem die Ethik-Kommission ebenfalls verpflichtet ist. In diesem Zusammenhang wird auf die Mustertexte des Arbeitskreises verwiesen. Patientenvertreter in Ethik-Kommissionen könnten eine hilfreiche Rolle spielen. Zu fragen ist freilich, wie man solche Vertreter auswählt oder gewinnt. Müssen es tatsächlich Patienten sein, oder kann auch der Geschäftsführer eines Patientenverbandes diese Rolle übernehmen? Weiterhin wird konstatiert, dass die Qualität der Studien – zumindest in der subjektiven Wahrnehmung einzelner Mitglieder – seit der Umsetzung der CTD zugenommen habe.

Der Vorsitzende schließt die Sommertagung und dankt allen Referenten, Moderatoren und Diskutanten.

Köln und Halle, 25. November 2011

Prof. Dr. med. E. Doppelfeld

PD Dr. med. Jürgen Helm