ARBEITSKREIS MEDIZINISCHER ETHIK-KOMMISSIONEN

IN DER BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND e. V.

- DER VORSTAND -

Stellungnahme zum Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG

Der Arbeitskreis Medizinischer Ethikkommissionen (AkEK) in der Bundesrepublik Deutschland begrüßt grundsätzlich die Intention der Europäischen Kommission, aus den Erfahrungen mit der Richtlinie 2001/20/EG, die Mitte 2004 auch in Deutschland umgesetzt wurde, zu lernen und wahrgenommene Mängel zu korrigieren. Die beiden öffentlichen Anhörungsverfahren vom Oktober 2009 und Februar 2011 haben erkennen lassen, dass ein gewisses Potential an Unzufriedenheit mit den Vorgaben und Regelungen der Richtlinie 2001/20/EG besteht. Wir verstehen es daher, dass der vorgelegte Entwurf der Kommission dieser Kritik, z.B. mit der Einführung sogenannter minimal-interventioneller klinischer Prüfungen und des Kosponsors, entgegen kommt. Auch das Ziel klinische Prüfungen multinationaler, unter Beteiligung möglichst vieler Mitgliedsstaaten durchführen zu wollen, wird ausdrücklich unterstützt.

Die Medizinischen Ethikkommissionen in Deutschland sind sich ihrer verantwortungsvollen Aufgabe, die grundgesetzlich geschützte Freiheit der Forschung mit dem größtmöglichen Schutz der Versuchsperson zu vereinbaren, sehr wohl bewusst. Auch aus dem Wissen, dass es ohne klinische Forschung keinen therapeutischen Fortschritt gibt, tragen wir das Anliegen der Europäischen Kommission, „dass die EU ein für die Durchführung klinischer Prüfungen interessanter Standort bleibt“ (S. 18), voll mit.

Allerdings muss der Arbeitskreis Medizinischer Ethikkommissionen den vorliegenden Vorschlag der Kommission - aus Gründen, die im Einzelnen nachfolgend dargelegt werden – grundsätzlich zurückweisen, da er aus falsch verstandenen wirtschaftlichen Erwägungen für wesentliche Teile des Genehmigungsverfahrens Neuregelungen vorschlägt, die mit international anerkannten ethischen Standards brechen und durch die die Sicherheit der Studienteilnehmer in nicht vertretbarer Weise erheblich gefährdet wird:

- Während im geltenden Arzneimittelgesetz mit den Worten…“ die vorhersehbaren Risiken und Nachteile (müssen) gegenüber dem Nutzen für die Person, bei der sie durchgeführt werden soll, und der voraussichtlichen Bedeutung des Arzneimittels für die Heilkunde ärztlich vertretbar“ sein (§ 40 (1) 2.), eine individualethische Abwägung gefordert wird, argumentiert der Verordnungsvorschlag an vielen

Stellen sozialethisch i.S. von …“„…sollten insbesondere der erwartete therapeutische Vorteil und Nutzen für die öffentliche Gesundheit (‚Relevanz‘) sowie das Risiko und die Unannehmlichkeiten für die Probanden abgewogen werden.“ (siehe z.B. Erwägungsgrund 10).

- Das Schutzniveau für Minderjährige und für Nichteinwilligungsfähige wird deutlich herabgesetzt (s. unsere Ausführungen zu Artikel 30-32).
- Schutzvorschriften wie in AMG § 40 (1) 4. fehlen komplett.
- Die Bewertung und das Votum einer unabhängigen Ethikkommission als zwingende Voraussetzung für die Durchführung einer klinischen Prüfung entfällt ebenfalls komplett.

Zusammengefasst würden durch die geplanten Änderungen das in Deutschland erreichte Schutzniveau für die Teilnehmer an klinischen Prüfungen herabgesetzt und grundlegende ethische Prinzipien und damit auch unser Menschenbild verletzt werden: Der Mensch, der an Arzneimittelstudien teilnimmt, soll wissenschaftlichen und wirtschaftlichen Interessen dienen, ohne dass zuvor in einem unabhängigen ethisch-rechtlichen Bewertungsverfahren geprüft wurde, ob der Schutz seiner Rechte, sein Wohlergehen, seine Sicherheit und Selbstbestimmung gewährleistet sind.

Ferner ist kritisch festzustellen, dass die Kommission offensichtlich eine breite und intensive Diskussion vermeiden will, wie die Bekanntmachung des Verordnungsvorschlags und die Festsetzung von sehr kurzen Firstvorgaben zur Kommentierung in der Haupturlaubszeit deutlich verrät. Wegen dieser Vorgaben können nachfolgend nur die wichtigsten Punkte detaillierter kommentiert werden.

Falsche Prämissen der Europäischen Kommission

Bereits in der Begründung des Vorschlags finden sich gravierende Fehleinschätzungen auf die eingegangen werden muss, da diese den Verordnungsvorschlag wesentlich prägen. Es wird ausgeführt (S. 2), dass die Richtlinie 2001/20/EG zu einer Behinderung der klinischen Forschung in der EU geführt hat. Als ein wesentliches Argument wird angeführt, dass in den Jahren von 2007 bis 2011 die Zahl klinischer Prüfungen um 25% zurückgegangen sei. Dieser Rückgang kann aber nicht monokausal allein auf die Richtlinie 2001/20/EG, die europaweit spätestens 2004 in Kraft trat, zurückgeführt werden. Bezeichnenderweise werden Zahlen für den Zeitraum 2005 bis 2006 nicht genannt, obwohl diese in diesem Kontext aussagekräftiger wären. Die Kommission verzichtet für den von ihr zitierten Zeitraum wohl auch bewusst auf einen Vergleich der Entwicklung der klinischen Prüfungen in Europa z.B. mit den USA, weil sonst deutlich würde, dass wegen der schweren Wirtschaftskrise Investitionen weltweit - auch in der klinischen Forschung in den USA - eingebrochen sind. So ist die Zahl der klinischen Prüfungen auch in den USA zurückgegangen.

Ein weiterer Grund für den Rückgang an Studien könnte die Zunahme an Phasenkombinations-Studien sein. Dabei werden sogenannte Phase I/II- oder auch Phase II/III-Studien beantragt. Somit werden die Fragestellungen von zwei Studienphasen mit *einem*

erweiterten, vergleichsweise flexiblen Prüfplan abgearbeitet, was einen Teil des numerischen Rückgangs erklärt.

Nicht nachvollziehbar ist auch der Hinweis (S. 3), „dass die durchschnittlich benötigte Vorlaufzeit vor Beginn einer klinischen Prüfung sich um 90 % auf 152 Tage verlängert hat“. Es ist weder klar, was unter Vorlaufzeit zu verstehen ist, noch ist eine Quelle für diese ‚Erkenntnis‘ angegeben. Dieses Manko ist umso weniger zu verstehen, da es den Vorschlag kennzeichnet, dass die Bearbeitungszeiten durchwegs drastisch verkürzt werden. Möglicherweise sind bei dieser Zeitangabe die Antwortsverzugszeiten des Sponsors mit eingegangen. Diese dürfen aber nicht dem Bewertungsverfahren an sich angelastet werden. Eine differenziertere Analyse der Vorlaufzeiten hätte die Europäische Kommission erkennen lassen, dass Bewertungs- und Genehmigungsfristen hierfür nicht wesentlich verantwortlich sein können, womit die wesentliche Rationale für die vorgeschlagenen drastischen und unverantwortlichen Kürzungen der Bearbeitungszeiten verloren geht.

Dem Arbeitskreis Medizinischer Ethikkommissionen ist keine Klage aus dem Bereich der Sponsoren in Deutschland bekannt, dass die bislang üblichen Bescheidungsfristen, mit maximal 30 Tagen für monozentrische und 60 Tagen für multizentrische Studien unangemessen lang seien. Dies bestätigt auch der Erfahrungsbericht der Bundesregierung (Drucksache 16/7703 vom20.12.2007). Mit diesen Zeitvorgaben und dem ‚ein Mitgliedsland – ein Votum‘ Prinzip steht die EU auch im Vergleich mit den USA gut da. Von industriellen Sponsoren werden heute die komplizierten und zeitaufwendigen Vertragsverhandlungen mit den Prüfstellen als wesentlicher ‚Zeitfresser‘ benannt.

Es wird weiter angeführt, dass sich die Versicherungsprämien seit Einführung der Richtlinie 2001/20/EG um 800% erhöht hätten (S. 3). Dies kann nicht mit den Vorgaben der Richtlinie in Verbindung gebracht werden, da durch diese die Versicherungsverpflichtungen, z.B. in Deutschland, gar nicht erhöht wurden. Es könnte allerdings sein, dass durch die Richtlinie in manchen Mitgliedsländern eine Versicherungspflicht für Teilnehmer an klinischen Prüfungen, die so auch von der Deklaration von Helsinki gefordert wird, überhaupt erst begründet wurde. Diese unstrittige Verbesserung beim Schutz der Versuchsperson dann als Nachteil der Richtlinie 2011/20/EG anzuführen, verbietet sich von selbst.

Es spricht für die Realitätsferne der Begründung für den Verordnungsvorschlag dass die qualitätssichernde Leistung und der Beitrag zur Rechtssicherheit, den die Ethikkommissionen tagtäglich mit ihrer Arbeit leisten mit keinem Worte erwähnt wird. Nahezu 100% der eingereichten Anträge müssen überarbeitet werden, wobei regelhaft die schriftlichen Unterlagen für die Einholung der Zustimmung nach Aufklärung zu ändern sind, damit z.B. in korrekter und angemessener Weise über das Nutzen-Risiko Verhältnis und den bisherigen Kenntnisstand der Prüfsubstanz aufgeklärt wird, so dass der Patient richtig informiert autonom entscheiden kann. Bei vielen Anträgen sind Änderungen des Prüfplans in Bezug auf Ein-, Ausschluss- und individuelle Abbruchkriterien notwendig, um die Sicherheit der Versuchsperson zu gewährleisten. Dadurch wird die Patientensicherheit und das Wohlergehen der Studienteilnehmer nachhaltig verbessert, und das Vertrauen der Öffentlichkeit in die klinische Forschung gefördert.

Der Verordnungsvorschlag widerspricht wesentlichen Internationalen Übereinkommen

Im Verordnungsvorschlag wird wiederholt darauf hingewiesen, dass „diese Verordnung den wichtigsten internationalen Leitfäden zu klinischen Prüfungen, wie der neuesten Fassung (2008) der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes und der „Guten klinischen Praxis“ entspreche (z.B. Erwägungsgrund (63)).

Dies trifft jedoch nicht zu: Der vorliegende Entwurf sieht im Gegensatz zu der 2001/20/EG das Votum einer unabhängigen Ethikkommission nicht mehr vor. Der Verordnungsentwurf geht sogar so weit, dass die Worte ‚Ethik‘ oder ‚Ethikkommission‘ im Verordnungstext selbst gar nicht mehr auftauchen.

Es ist das historische Verdienst des Weltärztebundes, schon 1975 mit der ersten Revision der Deklaration von Helsinki gefordert zu haben, dass vor jedem medizinischen Versuch mit Menschen eine unabhängige Ethikkommission zu konsultieren ist. Seit 2008 fordert die Deklaration von Helsinki unter B. 15. explizit: „Das Studienprotokoll ist vor Studienbeginn zur Beratung, Stellungnahme, Orientierung und *Zustimmung* einer Forschungsethik-Kommission vorzulegen.“ Ab 1988 wurde diese Anforderung der Deklaration von Helsinki in die Berufsordnungen für Ärzte in der Bundesrepublik Deutschland übernommen. Der Bundesgesetzgeber führte das Erfordernis der Bewertung einer Arzneimittelstudie durch eine unabhängige Ethikkommission 1996 in das Arzneimittelgesetz ein.

Es ist bestürzend, wie mit dem Verordnungsvorschlag versucht wird grundlegende, vom ärztlichen Ethos getragene Prinzipien der Forschung am und mit Menschen, auszuhöhlen. Es drängt sich daher der Verdacht auf, dass hier den primär fremdnützigen Verwertungsinteressen zukünftiger Zulassungsinhaber der Vorrang gegeben wird.

Es wird ein Makel der Europäischen Kommission bleiben, dass sie mit dem vorliegenden Entwurf versucht, das zwingende Erfordernis der Bewertung eines Antrags auf klinische Prüfung durch eine unabhängige Ethikkommission sowie des daraus folgenden Votums und damit das erreichte Schutzniveau für die Studienteilnehmer unauffällig zu entsorgen.

Die wiederholten Beteuerungen der Europäischen Kommission „es bleibe jedem Mitgliedstaat überlassen, die internen Verfahren und Kompetenzen für die Bewertung von Anträgen auf Genehmigung klinischer Prüfungen festzulegen …“, ist ein irreführendes Lippenbekenntnis, das durch die tatsächlichen rigiden Vorgaben des Entwurfes konterkariert wird. Tatsache ist, dass die Europäische Kommission mit den in ihrem Verordnungsvorschlag enthaltenen Verfahrensvorschlägen zur Bewertung klinischer Prüfungen die Ethikkommissionen und übrigens auch alle betroffenen Mitgliedstaaten, mit Ausnahme des Berichterstattenden, faktisch marginalisiert.

Auch wenn in Abschnitt 3.2 des Vorschlags der Kommission (S. 5) zu Recht festgestellt wird, dass Wissenschaft und Ethik untrennbar seien und der Bewertungsspielspielraum der Ethik-Kommissionen nicht restriktiv beschränkt werden solle, schließen die tatsächlichen Regelungsvorschläge eine Beteiligung von unabhängigen Ethik-Kommission an der Bewertung des Teil I faktisch aus. Vielmehr wird in 3.14 (S. 14, letzter Absatz)

versucht die ethischen Aspekte auf die „Zustimmung nach Aufklärung“ zu reduzieren. Es ist nachgerade beklemmend, die Europäische Kommission darauf hinweisen zu müssen, dass die ethisch-rechtliche Bewertung anerkannt und unstrittig weit mehr umfasst: Es sind die Prinzipien der Förderung des Wohlergehens, der Abwendung bzw. Minimierung von Schaden (primum nil nocere), der Abwägung von patientenbezogenen Nutzen und Risiko, des Respekts vor der Autonomie des Studienteilnehmers und der Gerechtigkeit. All das, was so in internationalen Übereinkünften steht und sich seit vielen Jahren zum Schutz der Teilnehmer an Studien bewährt hat, will die Europäische Kommission mit ihrem Entwurf verhindern bzw. abschaffen.

Sowohl in der Deklaration von Helsinki wie auch in der ICH Leitlinie zur Guten klinischen Praxis E6 und der Richtlinie 2001/20/EG wird die Bewertung durch eine unabhängige Ethikkommission völlig eindeutig gefordert. In der angesprochenen ICH-GCP heißt es:

„**1.27 Unabhängige Ethik-Kommission**

Ein unabhängiges Gremium (ein *Review Board* oder ein Ausschuss auf institutioneller, regionaler, nationaler oder internationaler Ebene), bestehend aus Medizinern, Wissenschaftlern und Laien. Dieses Gremium ist dafür verantwortlich, sicherzustellen, dass die Rechte, die Sicherheit und das Wohlergehen der Prüfungsteilnehmer geschützt werden. Es schafft Vertrauen der Öffentlichkeit in diesen Schutz, indem es unter anderem den Prüfplan der klinischen Prüfung, die Eignung der Prüfer, der Prüfeinrichtungen sowie der Methoden und der Unterlagen, mit denen die Einwilligung der Prüfungsteilnehmer eingeholt und dokumentiert wird, überprüft und zustimmend bewertet. Der rechtliche Status, die Zusammensetzung, Funktion, Arbeitsweise und die für die unabhängige Ethik-Kommission geltenden gesetzlichen Bestimmungen können sich von Land zu Land unterscheiden, sollten aber sicherstellen, dass die unabhängige Ethik-Kommission gemäß der in dieser Leitlinie beschriebenen Guten Klinischen Praxis (GCP) verfährt.“ In der ICH-GCP wird der unabhängigen Ethikkommission gerechtfertigt eine so hohe Bedeutung zugemessen, dass ihr ein eigenes Kapitel (Nr. 3) gewidmet ist.

Im Zusatzprotokoll zum Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin über biomedizinische Forschung des Europarats wird ebenfalls ausführlich auf die Aufgaben von Ethikkommissionen eingegangen. Gleiches gilt für die ‚International Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects‘ des CIOMS in Kooperation mit der WHO. Die ausführlichen Texte finden sich im Anhang.

Analyse und Bewertung der Artikel 6 – 9 des Verordnungsvorschlags

Artikel 8:

Es wird nur noch *eine* Stellungnahme pro betroffenem Mitgliedstaat zugelassen. Das heißt, dass die zuständige Arzneimittelbehörde und die zuständige Ethikkommission sich auf ein gemeinsames Votum einigen müssten. Dies widerspricht der erforderlichen Unabhängigkeit der Ethikkommission und ihres Votums. Um die oben zitierten Standards (z.B. Deklaration von Helsinki, CIOMS, ICH-GCP) zu erfüllen, ist es unerlässlich, dass die Stellungnahme eines Mitgliedstaats zwei Konditionen erfüllt: neben der Bewertung durch die nationale Arzneimittelbehörde, eine Bewertung durch eine unabhängige Ethik-

Kommission und dass eine zustimmende Bewertung für das betroffene Mitgliedsland nur dann erteilt werden kann, wenn beide Voten positiv sind.

Artikel 9:

Die Vorgabe, dass „die Bewertung von einer angemessenen Anzahl von Personen *gemeinsam* vorgenommen wird ...“, d.h. Personen, die Funktionen von Mitgliedern einer Ethik-Kommission übernehmen, sollen gemeinsam mit Vertretern der Arzneimittelbehörden die Anträge bewerten. Ein solches Bewertungsverfahren kann eine unabhängige Bewertung durch eine Ethik-Kommission nicht sicherstellen. (Bezeichnenderweise werden auch hier, sehr im Gegensatz zur Richtlinie 2001/20/EU, ‚Ethikkommissionen‘ als Institution offensichtlich so in Frage gestellt, da dieser Begriff gar nicht mehr genannt wird). Eine nationale Behörde, die als nachgeordnete Behörde eines „politischen“ Ministeriums zu sehen ist, kann die zu fordernde grundsätzliche Unabhängigkeit, die Ethik-Kommissionen auszeichnet, nicht besitzen.

Artikel 6 und 7

Die zeitlichen Fristen für die gemeinsame Bewertung, die sich zwischen 10 und 30 Tagen (Artikel 6 und 7) bewegen, sind so knapp bemessen, dass sich dies mit der nicht nur in Deutschland, sondern auch in den meisten anderen Mitgliedsländern üblichen, nebenamtlichen Tätigkeit in Ethikkommissionen nicht vereinbaren lässt. (Die geforderte fachliche Expertise der ärztlichen Mitglieder in der Ethikkommission kann nur durch eine aktive Berufsausübung gewährleistet werden.) Die von Leitlinien geforderte mündliche Beratung ist ein unverzichtbares Element der Entscheidungsfindung, da gerade der interdisziplinäre Diskurs die Arbeit der Ethik-Kommission auszeichnet und unerlässlich zur Sicherung des hohen Anspruchs beiträgt, der an ihre Urteilsfindung gesetzt wird. Auch diese so verkürzten Bearbeitungsfristen führen zum faktischen Ausschluss unabhängiger Ethikkommissionen aus dem geplanten Bewertungsverfahren.

Artikel 6 4.

Aber selbst wenn sich eine gemeinsame Bewertung von Teil I in einem betroffenen Mitgliedsland innerhalb dieser prohibitiv kurzen Zeitvorgaben ‚organisieren‘ ließe, so soll es dem berichterstattenden Mitgliedstaat lediglich anheimgestellt werden, ob und wie er das Ergebnis berücksichtigt: „Der berichterstattende Mitgliedstaat berücksichtigt diese Anmerkungen (sic!) gebührend“, eine Formulierung, die auch ‚gar nicht‘ zuließe, wobei wegen der schon mehrfach kritisierten Zeitvorgaben eine eventuell notwendige, gemeinsame Diskussion unmöglich ist.

<u>Forderungen des Arbeitskreises Medizinischer Ethikkommissionen</u>

Der Verordnungsentwurf ist dahingehend anzupassen, dass er in Einklang mit international anerkannten ethische Standards, wie sie in entsprechenden Leitlinien und Übereinkünften festgehalten sind, steht, und das bisher erreichte Schutzniveau für Teilnehmer an klinischen Prüfungen weiterhin gewährleistet.

Absolut essentiell dafür sind:

- die Unabhängigkeit der Beratung und Beschlussfindung der Ethikkommission muss gewährleistet bleiben.
- Die der Ethik-Kommission vorzulegenden Unterlagen müssen eine ihrem umfänglichen Auftrag gemäße Bewertung erlauben und sollten sich an den bisherigen bewährten Regelungen (z.B. der Richtlinie 2001/20/EG) orientieren. Insbesondere kann auf eine eigenständige Bewertung des Risiko/Nutzen-Verhältnisses, so wie es sich aus dem Studienprotokoll ergibt, nicht verzichtet werden.
- Ohne befürwortendes Votum der national zuständigen Ethikkommission kann eine klinische Prüfung in dem betroffenen Mitgliedsland nicht beginnen.
- Für die Beratung und Beschlussfassung sind angemessene Zeiträume vorzusehen.

Die Artikel 6, 7, 8 und 9 des Verordnungsvorschlags sind entsprechend zu ändern.

Weitere kritische Punkte

Diesen grundsätzlichen und daher besonders wichtigen Ausführungen folgen nun Anmerkungen zu einzelnen Artikeln des Vorschlags:

Erwägungsgrund (6) in Verbindung mit Artikel 6

Nicht nur die Bewertung eines Antrags auf Genehmigung einer klinischen Prüfung sondern auch die Entscheidung über ihre „Vertretbarkeit“ sollte von den beteiligten Mitgliedsstaaten gemeinsam vorgenommen werden. Eine Majorisierung durch den berichterstattenden Mitgliedstaat sollte – insbesondere vor dem Hintergrund der sehr engen Vorgaben für die Ablehnung durch einen Mitgliedsstaat (Artikel 8, Nr. 2) unbedingt ausgeschlossen werden. Die ‚Voluntary Harmonization Procedure‘ (VHP) hat für ein solches Vorgehen bereits erfolgreich die Voraussetzungen geschaffen (obwohl dabei entsprechend der geltenden Rechtslage noch ‚national‘ entschieden wurde). Mit dem VHP konnte gezeigt werden, dass eine gemeinsame Abstimmung zwischen den betroffenen Mitgliedstaaten (und nicht nur in Kenntnis-Setzung) auch innerhalb sehr kurzer Fristen möglich ist, ohne dass die Meinung der betroffenen Mitgliedstaaten, in deren Territorium die klinische Prüfung ja schließlich auch stattfindet, unberücksichtigt bleibt. Die Option, dass ein berichterstattender Mitgliedstaat, der ggf. kaum Patienten in die klinische Prüfung einschließt, die Einwände aller anderen betroffenen Mitgliedstaaten ignorieren kann, erscheint nicht angemessen. Es drängt sich der Eindruck auf, dass hier kritische Mitgliedstaaten zugunsten weniger kritischer Mitgliedstaaten herausgedrängt werden sollen, was dem Konzept der Beibehaltung des unverändert hohen Sicherheitsstandards der Richtlinie 2001/20/EG deutlich abträglich erscheint.

Erwägungsgrund (10)
Hier wird der sogenannten Sozialethik das Wort geredet: bei der Bewertung „…sollten insbesondere der erwartete therapeutische Vorteil und Nutzen für die öffentliche Gesundheit (‚Relevanz‘) sowie das Risiko und die Unannehmlichkeiten für die Probanden abgewogen werden.“ Dies steht im klaren Widerspruch zum geltenden deutschen Recht

in dem zuerst eine Abwägung zwischen dem erwartbaren Nutzen und den Risiken beim einzelnen Studienteilnehmer gefordert wird.
Hier kommt auch eine weitere fundamentale Schwäche des Vorschlags zum Tragen: die fehlende Unterscheidung zwischen Proband und Patient als Studienteilnehmer. Diese Unterscheidung ist aber für die ethische Bewertung essentiell, da es beim gesunden Probanden keinen (gesundheitlichen) Nutzen durch die Teilnahme z.B. an einer klinischen Prüfung der Phase I geben kann. Es zeigt die ethische Inkompetenz und Sorgfaltslosigkeit des Kommissionsvorschlags, dass es in Artikel 2 (14) lapidar heißt: „Proband eine Person, die entweder als Empfänger des Prüfpräparates oder als Mitglied einer Kontrollgruppe an einer klinischen Prüfung teilnimmt." Diese Definition ist mehrfach unzulänglich, da ein „Mitglied der Kontrollgruppe", sofern es ein Medikament oder Placebo erhält, nach geltendem Recht ebenfalls ein Prüfpräparat erhält.

Artikel 2 (13)

Der Sponsor soll nur noch die Verantwortung für die Einleitung und das Management einer klinischen Prüfung verantwortlich sein. Die bislang im AMG geforderte Verantwortung für die Finanzierung fehlt. Angesichts des unter (23) definierten „Ende der Klinischen Prüfung" als ‚den letzten Besuch des letzten Probanden' bleibt ungeklärt wer dann für die Auswertung der Studie und die Erstellung des Auswertungsberichts verantwortlich sein soll.

Artikel 3

Hier sollte als 3. Spiegelstrich:

- „und eine Genehmigung vorliegt."

ergänzt werden.

Artikel 5

1. Ein Vorschlagsrecht für die Auswahl des berichterstattenden Mitgliedstaates durch den Sponsor birgt die Gefahr, dass ‚kritischen' berichterstattenden Mitgliedsländern gezielt ausgewichen wird. Das in diesem Artikel vorgeschlagene Verfahren scheint uns unnötig zeitaufwendig (s. 3. Absatz von 1.). Wir schlagen daher vor, dass der berichterstattende Mitgliedstaat aus dem Kreis der fünf Mitgliedstaaten bestimmt werden sollte, die die meisten Teilnehmer einbringen sollen. Diese wäre auch für die Akzeptanz der geplanten Prüfung in dem betroffenen Mitgliedsland von Vorteil.

2.-4. Eine Entscheidung über die Frage, ob eine Prüfung „minimal-interventionell" ist, setzt eine inhaltliche Prüfung voraus, die im Rahmen der vorgegebenen Zeitfenster von sechs Tagen, z.B. bei onkologischen Polychemotherapiestudien, nicht sichergestellt werden kann. Selbst ein für solche Zeitfristen erforderlicher hochqualifizierter Sonn– und Feiertagsbereitschaftsdienst (man denke an eine Einreichung z.B. am Freitag 21.

Dezember oder Karfreitag, was nach bisherigen Erfahrungen mit Einreichungsterminen der Sponsoren keine irrelevante Annahme ist) würde das Problem nicht zuverlässig lösen, weil immer mal wieder auch externe Experten konsultiert werden müssen. Dieser Vorbehalt dürfte auch die nationalen Behörden treffen.

Auch bei der Festlegung, d.h. der erheblichen Verkürzung der Zeitfristen, zeigen sich unseres Erachtens die Folgen der Fehlwahrnehmungen der Europäischen Kommission. Der Vorschlag der Europäischen Kommission ist in bedrohlicher und dabei in von Fakten nicht gedeckter Weise von vermutlich wirtschaftlichen Interessen getrieben und verkennt auch, dass klinische Forschung nicht nur von ökonomischen Aspekten geleitet sein darf, sondern vorrangig das Wohl von Patienten, Probanden und Gesellschaft im Auge haben muss. Reaktionszeiten von 3 oder 6 Kalendertagen (nicht Arbeitstagen) zu fordern, kombiniert mit implizierten Zustimmungen, muss als „grob fahrlässiger" Umgang mit der Sicherheit von potentiellen Studienteilnehmern beurteilt werden. Die Ereignisse des Tegenero-Falls sollten erkennen lassen, welche Gefahren ein übereiltes Vorgehen bei der Initiierung klinischer Prüfungen birgt.

Es bleibt darüber hinaus unverständlich, worauf die Annahme fußt, dass durch die ‚Unterbietung' der bisher gemäß der Richtlinie 2001/20/EG geltenden Fristen ein starker Wettbewerbsvorteil generiert würde. Man muss hier doch auch berücksichtigen, welch geringen zeitlichen Anteil das tatsächliche Genehmigungsverfahren in Relation zu Planung, Durchführung und Auswertung einer Studie, mit Ausnahme von einigen (monozentrischen) Phase I-Studien (für die auch heute schon kürze Genehmigungsfristen gelten), beansprucht. In diesem Kontext ist auch zu erwähnen, dass die vergleichsweise steile Zunahme an klinischen Prüfungen in Ländern wie Indien, China und Brasilien nicht deren möglichweise kürzere Genehmigungsverfahren zur Ursache hat, sondern an den sehr großen Zahlen behandlungsnaiver Patienten, die in der Teilnahme an einer klinischen Prüfung oft die einzige Chance sehen, zu einer medizinischen Versorgung zu kommen. Auf die Einhaltung europäischer Schutz- und GCP-Standards auch bei in Nicht-EU-Ländern durchgeführten Studien, die in den Konsultationen 2009 und 2011 noch adressiert worden war, geht der Entwurf bedauerlicherweise nicht mehr ein.

Den Punkt „Zeitfristen" abschließend möchten wir noch darauf hinweisen, dass die Fristen in der alltäglichen Praxis auch für die Sponsoren erhebliche Probleme aufwerfen werden. Bei international tätigen Sponsoren und/oder CROs muss häufig im Mutterhaus oder der Zentrale nachgefragt werden. Dies kostet auch im Zeitalter des Internets Zeit, zumal ja bei international durchgeführten Studien das weitere Vorgehen auch international abgestimmt werden muss. Es hilft nicht zu dekretieren (Artikel 6, 6. 4.Absatz): „Legt der Sponsor innerhalb der vom berichterstattenden Mitgliedstaat gemäß Unterabsatz 2 gesetzten Frist keine zusätzlichen Erläuterungen vor, gilt der Antrag als zurückgezogen." Wenn dann der Antrag erneut eingereicht wird, fängt für die betroffenen Mitgliedsländer die Arbeit wieder von vorne an. Erhebliche Schwierigkeiten den vorgegeben Fristen entsprechen zu können sehen wir für Prüfungen aus dem akademischen Bereich, deren Förderung ein besonderes Anliegen des vorliegenden Entwurf sein soll, wenn man die Erfahrungen hinsichtlich der bisherigen Antwortzeiten aus diesem Bereich berücksichtigt.

Vorschlag

Die Zeitfristen bleiben im Wesentlichen entsprechend den Vorgaben in der 2001/20/EG. Sie haben sich bewährt. Über eine Verkürzung der Bescheidungsfrist auf 50 Tage bei multizentrischen Studien könnte diskutiert werden. Den Sponsoren sind i.d.R. 30 Tage für ihre Antwort einzuräumen.

Artikel 6

Hier ist erneut darauf hinzuweisen, dass die unter 1. i) und ii) genannten Aufgaben in vielen nationalen und internationalen Übereinkommen zentrale Verantwortung der Ethikkommission sind. Der Vorschlag der Kommission ist daher so zu überarbeiten, dass die entscheidende Beteiligung einer Ethikkommission bei dieser Bewertung auf Mitgliedstaatenebene sichergestellt ist.

In der letzten Zeile des 3. Spiegelstrichs unter i) muss es „Stichprobenumfang“ statt „Probenumfang‘“ heißen.

Unter 4. und 5. muss sichergestellt werden, dass der berichterstattende Mitgliedstaat seine Bewertung nicht vorfristig abgibt, weil dadurch das ‚Recht auf Anmerkungen‘ der betroffenen Mitgliedsländer vollends ausgehebelt würde.

Unter 4. (a), (b) und (c) müsste es einheitlich ‚nach Eingang des erfolgreich validierten Antrags‘ heißen.

Im Zeitalter der Internet-basierten Kommunikation und eines zentralen Einreichungsportals mutet es veraltet und technisch unangemessen an, dass nur der berichterstattende Mitgliedstaat den Sponsor um zusätzliche Erläuterungen ersuchen darf. Diese Vorgabe reduziert angesichts der viel zu knappen Bearbeitungsfristen die Beteiligungsrechte der betroffenen Mitgliedsländer weiter.

Artikel 7

Völlig unklar bleibt, hier wie der Teil II des Bewertungsberichts innerhalb von 10 Tagen nach der Validierung fertig gestellt soll, zu einem Zeitpunkt also, zu dem noch nicht einmal fest steht, ob die klinische Prüfung im Teil I des Bewertungsberichts überhaupt genehmigt wird bzw. ob deren Durchführung besonderen Auflagen unterliegt. Im ersten Fall (Versagung der Genehmigung) hätte man umsonst am Bewertungsbericht gearbeitet, im zweiten Fall muss man alle Auflagen kennen, um die Korrektheit der schriftlichen Aufklärungsunterlagen beurteilen zu können.

Vorschlag

Der Bewertungsbericht Teil II muss gemeinsam mit Teil I erstellt werden. Die im Vorschlag vorgesehene Trennung der Berichtsteile ist willkürlich und beinträchtig gravierend die erforderliche ethische Bewertung des gesamten Antrags auf Klinische Prüfung. Die Bearbeitungsfristen sind entsprechen anzupassen und zu verlängern. Siehe hierzu auch die Ausführungen zu Artikel 5.

Artikel 8

Es bleibt hier unklar, wie der Teil II des Bewertungsberichts in die Entscheidung über die klinische Prüfung in einem betroffenen Mitgliedstaat eingeht. Hier muss eindeutig klargestellt werden, dass eine negative Bewertung im Teil II zu einer Versagung der nationalen Genehmigung führen kann und darf.

Ferner ist die Genehmigung durch den Mitgliedstaat von der vorgängigen Zustimmung der national zuständigen unabhängigen Ethik-Kommission abhängig zu machen.

Über die genannten Auflagen hinaus müssen auch Bedingungen als milderes Mittel im Vergleich zu Ablehnung mit der Genehmigung verknüpft werden können.

Völlig unklar bleibt in diesem Artikel 8, wie mit spezialgesetzlichen Regelungen in Deutschland, z.B. im Bereich Strahlenschutz (studienbedingte Strahlenexposition), umgegangen werden soll.
Die im vorliegenden Entwurf unter 2. (a) genannten Gründe lassen ein Opt Out eines Mitgliedsstaats bei Phase I-Studien nicht zu. Die zulässigen Ablehnungsgründe sind daher entsprechend zu erweitern.

Artikel 9

Dieser Artikel muss die Einbindung einer unabhängigen Ethikkommission zwingend vorsehen. Siehe hierzu unsere Ausführungen auf den Seiten 3 – 7. Die Beratungen und die Beschlussfassung der Ethikkommission dürfen nicht in Beratungen mit anderen Verfahrensbeteiligten – in Deutschland den Bundesoberbehörden – aufgehen.

Kapitel III (Artikel 17- 24)

Die hinsichtlich des Verfahrens zur Genehmigung der klinischen Prüfung (Kapitel II) vorgetragenen Kritikpunkte sind im Grundsatz auch hier vorzutragen, ohne dass sie nochmals im Einzelnen gelistet werden sollen.

Artikel 28 1.d)

Es ist zwingend vorzusehen, dass ein Studienteilnehmer nur durch einen Arzt, der Mitglied des Prüfungsteams ist, aufgeklärt werden darf. Ist das ärztliche Aufklärungsgespräch unterblieben, besteht die Gefahr von Missverständnissen und darauf beruhenden

Irrtümern über das zutreffende Verständnis der schriftlichen Probandeninformation, die zur Unwirksamkeit der Einwilligung führen können. Das ärztliche Aufklärungsgespräch vor jedem Heileingriff, der auch in einer klinischen Prüfung erfolgen kann, zählt daher zu den notwendigen Wirksamkeitsvoraussetzungen der Einwilligung jedes (einwilligungsfähigen) Prüfungsteilnehmers sowie aus medizinethischer Perspektive zu den undelegierbaren Aufgaben der ärztlichen Profession .

Artikel 30 und 31

Hier wird jeweils in Unterpunkt g) vorgegeben, dass bei Nicht-Einwilligungsfähigen und Minderjährigen die vorhersehbaren Risiken so „'gering wie möglich' gehalten werden sollen. Hiernach könnten also auch hohe Risiken akzeptiert werden, was insbesondere bei gruppennütziger Forschung mit Minderjährigen wegen der damit einhergehenden Grundrechtsbeeinträchtigung von Prüfungsteilnehmern und ihren sorgeberechtigten Eltern sehr kritisch zu werten ist.

Vorschlag

Es bleibt bei der bisherigen Formulierung, dass bei der klinischen Prüfung mit Nichteinwilligungsfähigen und Minderjährigen nur „minimale Risiken und Belastungen" zulässig sind. Hilfsweise ist die Aufnahme einer Art. 3 Abs. 1 der Richtlinie 2001/20/EG entsprechenden Abweichungsklausel zu fordern, damit die Mitgliedstaaten höherrangige Schutzstandards vorsehen können.

Artikel 32

Vorbemerkung

Die im Verordnungsentwurf vorgeschlagene Regelung beruht in wesentlichen Teilen auf Art. 19 des Zusatzprotokolls zum Protokoll über Menschenrechte und Biomedizin betreffend biomedizinische Forschung (SEV-Nr.: 195, http://conventions.coe.int/Treaty/EN/Treaties/Html/195.htm) aus dem Jahr 2005. Die Bundesrepublik Deutschland hat weder das Protokoll über Menschenrechte und Biomedizin selbst, noch das Zusatzprotokoll betreffend biomedizinische Forschung gezeichnet oder ratifiziert. Letzteres ist mit Stichtag 08.02.2012 zwar von 22 Mitgliedstaaten *des Europarates* gezeichnet, aber nur von 7 ratifiziert worden, von denen zwei (Türkei und Bosnien/Herzegowina) nicht Mitgliedstaaten der EU sind (vgl http://conventions.coe.int/Treaty/Commun/ChercheSig.asp?CL=GER&CM=&NT=195&DF=08/02/2012&VL=). Von einem europaweiten Konsens zu dieser ethisch und rechtlich höchst umstrittenen Frage der Einbeziehung von Personen in klinische Studien ohne ihre Einwilligung oder die Einwilligung ihres gesetzlichen Vertreters kann also im Gegensatz zu dem einen solchen Konsens zumindest andeutenden Verordnungsvorschlag (vgl. Abschnitt 3.4 der Begründung) nicht gesprochen werden. Unabhängig davon geht Art. 32 des Vorschlages über das Zusatzprotokoll insoweit hinaus, als nicht entsprechend Art. 19

Abs. 2 i) vorausgesetzt ist, dass das Studienziel mit Personen außerhalb von Notfallsituationen nicht erreicht werden kann (Subsidiaritätsprinzip).

Analyse der vorgeschlagenen Regelung

Die klinische Prüfung ohne Einwilligung der betroffenen Person oder ihres gesetzlichen Vertreters setzt nach dem Verordnungsvorschlag voraus, dass die Information und/oder Einwilligung der betroffenen Person aufgrund eines plötzlichen lebensbedrohlichen oder anderweitig schwerwiegenden Gesundheitszustandes nicht möglich ist, vgl. Art. 32 Abs. 1 lit (a). Nicht vorausgesetzt ist, dass die betroffene Person widerspruchs- oder einwilligungsunfähig ist, auch wenn dies in der Regel der Fall sein dürfte. Zudem ist eine absolute Begrenzung auf ein geringes Risiko und eine geringe Belastung vorgesehen, vgl. Art. 32 Abs. 1 lit (e). Ein potentieller Eigennutzen für alle Personen, die aufgrund von Art. 32 in die klinische Prüfung einbezogen werden, ist hingegen nicht vorausgesetzt. Dieser ergibt sich nur für einwilligungsunfähige Volljährige aus Art. 32 Abs. 1 iVm Art. 30 Abs. 1 lit h); wobei die Definition dieser Personen teilweise den Mitgliedstaaten überlassen wird, vgl. Art. 2 Abs. 17 des Verordnungsvorschlages.

Die vorgeschlagene Regelung führt zu drei problematischen Konstellationen:

aa. Einwilligungsfähige und volljährige Personen

Im Fall einwilligungsfähiger volljähriger Personen können diese ohne ihre Einwilligung und ohne vorherige Information (vgl. Art. 28 Abs. 1 lit c) in die klinische Prüfung einbezogen werden. Dies kann zudem „rein fremdnützig“ geschehen, da Art. 28 Abs. 1 einen potentiellen Eigennutzen oder einen Gruppennutzen nicht vorsieht. Da die betroffenen Personen nicht über die Teilnahme an einer klinischen Prüfung in der Notfallsituation zu informieren sind, können sie dieser (ggf. fremd-/ oder gruppennützigen) Teilnahme auch nicht widersprechen. Dies verstößt aufgrund der darin liegenden Instrumentalisierung gegen die Grundrechte dieser Personen aus Art. 1 Abs. 1 iVm Art. 2 Abs. 2 S. 1 und iVm Art. 2 Abs. 1 GG, da ein Widerspruch nur dann beachtlich sein soll, wenn er zuvor der Teilnahme widersprochen hat, vgl. Art. 32 Abs. 1 lit c). Hier fehlt also die Aufnahme der Information der betroffenen Person über die Tatsache, dass mit ihr eine klinische Prüfung durchgeführt werden soll sowie die Verpflichtung zur Befolgung ihres hiergegen gerichteten Widerspruches. Dies ist auch zur Wahrung der sich aus der EMRK (Art. 3) und der Charta der Grundrechte (Artt. 1, 3 und 8) iVm Art. 6 Abs. 1 und 3 EUV ergebenden primärrechtlichen Situation erforderlich.

bb. Vorübergehend einwilligungsunfähige volljährige Personen

Den Mitgliedstaaten bleibt es nach Art. 2 Abs. 17 des Verordnungsvorschlages überlassen, zu definieren, wer nicht in der Lage ist, eine Einwilligung zu erteilen und damit eine „nicht einwilligungsfähige Person“ iSd Art. 30 ist. Da Art. 2 Abs. 17 nicht für die aus Altersgründen einwilligungsunfähigen Minderjährigen gilt, eröffnen sich den Mitgliedstaaten zwei Optionen, deren erste die Einbeziehung aller, d.h. sowohl der dauerhaft wie auch der vorübergehend einwilligungsunfähigen Personen ist und deren

zweite die Ausklammerung der letztgenannten darstellt. Entscheidet sich der Mitgliedstaat für die zweite Option, folgt hieraus, dass die vorübergehend einwilligungsunfähigen Personen nicht dem höheren Schutz des Art. 30 der Verordnung, sondern nur dem Schutz des Art. 28 unterliegen. In diesem Fall ist gem. Art. 32 des Verordnungsvorschlages im Notfall ohne Einwilligung des gesetzlichen Vertreters auch eine (rein) fremdnützige Forschung mit ihnen rechtlich möglich. Dies ist als Versuch zu betrachten, eine Rechtspflicht zur Duldung körperlicher Eingriffe für Drittzwecke unter Missachtung des Selbstbestimmungsrechts von Grundrechtsträgern anzusehen. Da nicht anzunehmen ist, dass jeder Bürger eine zur Teilnahme an klinischen Prüfungen Stellung nehmende Patientenverfügung ständig bei sich trägt, läuft diese Voraussetzung im Ergebnis ins Leere.

cc. Minderjährige Personen

Auch Minderjährige können aufgrund von Art. 32 ohne die Einwilligung ihres gesetzlichen Vertreters in Notfallsituationen in klinische Prüfungen einbezogen werden. Soweit dies auch lediglich gruppennützig zulässig sein soll, ergeben sich neben den sub 9.a. und 10.c. angesprochenen Problemen im Hinblick auf die gruppennützige Teilnahme von Minderjährigen (vgl. Art. 31 Abs. 1 lit h) aus Sicht des Unterzeichners auch unlösbare Konflikte mit dem elterlichen Sorgerecht, vgl. Art. 6 Abs. 2 GG; Art. 8 Abs. 1 EMRK iVm Art. 6 Abs. 3 EUV.

d. Ergebnis zu Art. 32

In der Konsequenz ist zu fordern, im Einleitungssatz des Art. 32 den bislang vorgesehenen Ausschluss von Art. 28 Abs. 1 lit c) und lit d) zu streichen und denjenigen von Art. 31 Abs. 1 lit h) aufzunehmen. Ferner ist in Art. 2 Abs. 17 die Definition des nichteinwilligungsfähigen Prüfungsteilnehmers so vorzusehen, dass neben den dauerhaft einwilligungsunfähigen auch die vorübergehend nicht einwilligungsfähigen volljährigen Personen hierunter zu verstehen sind.

Hilfsweise ist die Aufnahme einer Art. 3 Abs. 1 der Richtlinie 2001/20/EG entsprechenden Abweichungsklausel zu fordern, damit die Mitgliedstaaten höherrangige Schutzstandards vorsehen können.

<u>Anhang I</u>

<u>Nr.17:</u>

Hier ist eine Zusammenfassung in der Landessprache jedes betroffenen Mitgliedstaates zu fordern.

<u>Nr.56:</u>

Es sollen lediglich qualifizierende Unterlagen für einen Prüfer pro Zentrum eingereicht werden. Hier sind mit Verweis auf die Diskussion im Rahmen der letzten AMG-Novellierung auch qualifizierende Unterlagen für den Stellvertreter zu fordern.

Nr.59:

Eine alleinige Bestätigung des Leiters einer Einrichtung, dass die Prüfstelle zur Durchführung einer Studie geeignet sei, kann nicht als hinreichend qualifizierend angesehen werden. Hier zeigen die Erfahrungen aus den bisherigen Bewertungen durch die Ethik-Kommissionen, dass insbesondere in Studienzentren im Bereich der niedergelassenen Ärzte nicht selten wesentliche apparative Voraussetzungen zur Erhebung studienrelevanter Daten oder zur Gewährung der Sicherheit der Studienteilnehmer nicht gegeben waren. Ferner ist es essentiell, dass die an einem Studienzentrum laufenden Studien transparent gemacht werden, um einen „Studienbias" durch möglicherweise parallel laufende Studien mit überlappenden Studienpopulationen auszuschließen. Auch hier waren in der Vergangenheit nicht selten korrigierende Vorgaben durch die Ethik-Kommissionen erforderlich gewesen.

Der Arbeitskreis Medizinischer Ethikkommissionen in der Bundesrepublik Deutschland ist jederzeit bereit seinen Sachverstand in die weitere Entwicklung einzubringen.

21.August 2012

Prof.Dr.Joerg Hasford
Vorsitzender

ANHANG

Inoffizielle Übersetzung des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller

ICH-Thema E6 -LEITLINIE ZUR GUTEN KLINISCHEN PRAXIS

Harmonisierte ICH-Leitlinie für die EU, Japan und die USA

Fassung vom 1.5.1996 einschließlich redaktioneller Korrekturen vom Juli 2002

2. DIE ICH-GRUNDSÄTZE DER GUTEN KLINISCHEN PRAXIS

2.1 Klinische Prüfungen sollten gemäß den ethischen Grundsätzen durchgeführt werden, die ihren Ursprung in der Deklaration von Helsinki haben und mit der Guten Klinischen Praxis sowie mit den geltenden gesetzlichen Bestimmungen vereinbar sind.

2.2 Vor Beginn einer klinischen Prüfung sollten die vorhersehbaren Risiken und Unannehmlichkeiten gegen den zu erwartenden Nutzen für den einzelnen Prüfungsteilnehmer und die Gesellschaft abgewogen werden. Eine klinische Prüfung sollte nur begonnen und fortgesetzt werden, wenn die zu erwartenden Vorteile die Risiken rechtfertigen.

2.3 Die Rechte, die Sicherheit und das Wohlergehen der Prüfungsteilnehmer genießen oberste Priorität und haben Vorrang vor den Interessen von Wissenschaft und Gesellschaft.

3. INSTITUTIONAL REVIEW BOARD (IRB)/UNABHÄNGIGE ETHIKKOMMISSION
(IEC, Independent Ethics Committee)

3.1 Verantwortlichkeiten

3.1.1 Ein IRB/eine unabhängige Ethik-Kommission sollte die Rechte, die Sicherheit und das Wohlergehen aller Prüfungsteilnehmer schützen. Klinischen Prüfungen, in die u.U. besonders schutzbedürftige Prüfungsteilnehmer einbezogen werden, sollte erhöhte Aufmerksamkeit gewidmet werden.

3.1.2 Das IRB/die unabhängige Ethik-Kommission sollte folgende Dokumente erhalten: Prüfplan, Prüfplanänderung(en), Formblatt für die schriftliche Einwilligungserklärung sowie aktualisierte Formblätter, die der Prüfer zur Verwendung bei der klinischen Prüfung vorschlägt, Unterlagen zur Rekrutierung von Prüfungsteilnehmern (z.B. Zeitungsanzeigen), schriftliche Informationen für die Prüfungsteilnehmer, Prüferinformation, verfügbare Informationen zur Sicherheit, Informationen über Vergütungen und mögliche Entschädigungen für die Prüfungsteilnehmer, aktueller Lebenslauf des Prüfers und/oder weitere Dokumente zum Nachweis seiner Qualifikation sowie alle weiteren Unterlagen, die das IRB/die unabhängige Ethik-Kommission benötigt, um seiner/ihrer Verantwortung gerecht zu werden.

Das IRB/die unabhängige Ethik-Kommission sollte eine vorgelegte klinische Prüfung innerhalb eines angemessenen Zeitraumes überprüfen und seine/ihre Bewertung schriftlich dokumentieren. Eindeutig zu benennen sind die klinische Prüfung, die überprüften Dokumente sowie mit Datumsangabe eine der folgenden Möglichkeiten:

- Genehmigung/zustimmende Bewertung,
- erforderliche Änderungen vor der Genehmigung/zustimmenden Bewertung,
- Ablehnung/nicht zustimmende Bewertung und
- Rücknahme/Aussetzen einer früheren Genehmigung/zustimmenden Bewertung.

3.1.3 Das IRB/die unabhängige Ethik-Kommission sollte die Qualifikation des für die vorgelegte klinische Prüfung vorgesehenen Prüfers anhand seines Lebenslaufs und/oder anderer relevanter Nachweise, die das IRB/die unabhängige Ethik-Kommission anfordert, prüfen.

3.1.4 Das IRB/die unabhängige Ethik-Kommission sollte jede laufende klinische Prüfung in regelmäßigen Abständen, die dem Risiko für die Prüfungsteilnehmer angemessen sind, jedoch mindestens einmal jährlich, überprüfen.

3.1.5 Das IRB/die unabhängige Ethik-Kommission kann verlangen, dass den Prüfungsteilnehmern über den in Abschnitt 4.8.10 dargelegten Informationsumfang hinaus weitere Informationen ausgehändigt werden, wenn diese zusätzlichen Informationen nach Einschätzung des IRB/der unabhängigen Ethik-Kommission den Schutz der Rechte, die Sicherheit und/oder das Wohlergehens der Prüfungsteilnehmer nachhaltig verbessern.

3.1.6 Wenn eine nichttherapeutische klinische Prüfung mit der Einwilligung des gesetzlichen Vertreters des Prüfungsteilnehmers durchgeführt werden soll (siehe 4.8.12, 4.8.14), sollte das IRB/die unabhängige Ethik-Kommission feststellen, ob der vorgelegte Prüfplan und/oder weitere Dokumente die relevanten ethischen Bedenken angemessen berücksichtigen und den geltenden gesetzlichen Bestimmungen für klinische Prüfungen dieser Art entsprechen.

3.1.7 Falls der Prüfplan Hinweise enthält, dass ein vorheriges Einholen der Einwilligung des Prüfungsteilnehmers bzw. seines gesetzlichen Vertreters nicht möglich ist (siehe 4.8.15), sollte das IRB/die unabhängige Ethik-Kommission feststellen, dass der vorgelegte Prüfplan und/oder weitere Dokumente die

relevanten ethischen Bedenken angemessen berücksichtigen und den geltenden gesetzlichen Bestimmungen für klinische Prüfungen dieser Art (d.h. in Notfällen) entsprechen.
3.1.8 Das IRB/die unabhängige Ethik-Kommission sollte sowohl Umfang als auch Art und Weise von Vergütungen an die Prüfungsteilnehmer überprüfen, um zu gewährleisten, dass in dieser Hinsicht weder Druck noch unangemessener Einfluss auf die Prüfungsteilnehmer ausgeübt wird. Die Vergütungen an einen Prüfungsteilnehmer sollten anteilig erfolgen und nicht vollständig vom Abschluss der klinischen Prüfung durch den Prüfungsteilnehmer abhängig sein.
3.1.9 Das IRB/die unabhängige Ethik-Kommission sollte sicherstellen, dass die Informationen über Vergütungen an die Prüfungsteilnehmer, einschließlich Zahlungsverfahren, -umfang und -zeitplan, in der schriftlichen Einwilligungserklärung und allen weiteren schriftlichen Informationen, die den Prüfungsteilnehmern ausgehändigt werden, enthalten sind. Die Art und Weise, wie die Vergütungen anteilig erfolgen, sollte angegeben sein.

3.2 Zusammensetzung, Aufgaben und Tätigkeit

3.2.1 Das IRB/die unabhängige Ethik-Kommission sollte aus einer angemessenen Anzahl von Mitgliedern bestehen, die zusammen über die entsprechenden Qualifikationen und Erfahrungen verfügen, um die wissenschaftlichen, die medizinischen sowie die ethischen Gesichtspunkte der vorgelegten klinischen Prüfung überprüfen und bewerten zu können. Es wird empfohlen, dass das IRB/die unabhängige Ethik-Kommission folgendermaßen zusammengesetzt sein sollten:
a) mindestens fünf Mitglieder.
b) mindestens ein Mitglied, dessen Interessenschwerpunkt außerhalb der Wissenschaft liegt.
c) mindestens ein Mitglied, das von der Institution/Prüfstelle unabhängig ist.
Nur diejenigen Mitglieder des IRBs/der unabhängigen Ethik-Kommission, die von Prüfer und Sponsor der klinischen Prüfung unabhängig sind, sollten in prüfungsbezogenen Fragen abstimmen/ihre Bewertung abgeben. Es sollte eine Liste der Mitglieder des IRBs/der unabhängigen Ethik-Kommission sowie ihrer Qualifikationen geführt werden.
3.2.2 Das IRB/die unabhängige Ethik-Kommission sollte seine/ihre Aufgaben gemäß schriftlich festgelegten Arbeitsanweisungen ausführen, alle Aktivitäten schriftlich festhalten sowie bei Besprechungen Protokoll führen und gemäß GCP und den geltenden gesetzlichen Bestimmungen verfahren.
3.2.3 Ein IRB/eine unabhängige Ethik-Kommission sollte seine/ihre Entscheidungen bei angekündigten Sitzungen treffen, bei denen zumindest die in den schriftlichen Arbeitsanweisungen festgelegte beschlussfähige Mindestzahl von Mitgliedern anwesend ist.
3.2.4 Nur die Mitglieder, die an der Überprüfung und an der Besprechung durch das IRB/die unabhängige Ethik-Kommission teilnehmen, sollten abstimmen/ihre Bewertung und/oder ihren Rat abgeben.
3.2.5 Der Prüfer kann Informationen zu jedem Gesichtspunkt der klinischen Prüfung geben, sollte aber nicht an den Beratungen des IRBs/der unabhängigen Ethik-Kommission oder an seiner/ihrer Abstimmung/Bewertung teilnehmen.
3.2.6 Ein IRB/eine unabhängige Ethik-Kommission kann Nichtmitglieder mit Sachkenntnis auf bestimmten Gebieten heranziehen.

3.3 Verfahrensweisen

Das IRB/die unabhängige Ethik-Kommission sollte seine/ihre Verfahrensweisen festlegen, schriftlich dokumentieren und einhalten. Diese sollten umfassen:
3.3.1 Die Festlegung der Zusammensetzung (Namen und Qualifikationen der Mitglieder) sowie der Rechtsgrundlage, unter der es/sie eingerichtet ist.
3.3.2 Die zeitliche Planung von Sitzungen, die Benachrichtigung der Mitglieder sowie die Durchführung von Sitzungen.
3.3.3 Die Durchführung von Überprüfungen zu Beginn sowie in regelmäßigen Abständen im Verlauf von klinischen Prüfungen.
3.3.4 Die Festlegung von angemessenen Abständen der regelmäßigen Überprüfung.
3.3.5 Die beschleunigte Überprüfung und Genehmigung/zustimmende Bewertung geringfügiger Änderungen gemäß den geltenden gesetzlichen Bestimmungen bei laufenden klinischen Prüfungen, die vom IRB/von der unabhängigen Ethik-Kommission genehmigt/zustimmend bewertet wurden.
3.3.6 Die Festlegung, dass kein Prüfungsteilnehmer in eine klinische Prüfung eingeschlossen werden sollte, bevor das IRB/die unabhängige Ethik-Kommission seine/ihre schriftliche Genehmigung/zustimmende Bewertung für die klinische Prüfung erteilt hat.
3.3.7 Die Festlegung, dass keine Abweichungen vom Prüfplan bzw. Änderungen des Prüfplans ohne vorherige schriftliche Genehmigung/zustimmende Bewertung durch das IRB/die unabhängige Ethik-Kommission vorgenommen werden dürfen – es sei denn, sie sind notwendig, um unmittelbare Gefahren für die Prüfungsteilnehmer abzuwenden oder wenn Änderungen sich nur auf logistische oder verwaltungstechnische Gesichtspunkte der klinischen Prüfung beziehen (z.B. Wechsel der Monitore, neue Telefonnummern) (siehe 4.5.2).

3.3.8 Die Festlegung, dass der Prüfer dem IRB/der unabhängigen Ethik-Kommission unverzüglich Bericht erstatten sollte über:
a) Abweichungen vom Prüfplan bzw. Änderungen des Prüfplans, um unmittelbare Gefahren für die Prüfungsteilnehmer abzuwenden (siehe 3.3.7, 4.5.2, 4.5.4).
b) Änderungen, die das Risiko für die Prüfungsteilnehmer erhöhen und/oder die Durchführung der klinischen Prüfung signifikant beeinträchtigen (siehe 4.10.2).
c) Alle unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW), die zugleich schwerwiegend und unerwartet sind.
d) Neue Informationen, die die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer oder die Durchführung der klinischen Prüfung gefährden könnten.
3.3.9 Die Gewährleistung, dass das IRB/die unabhängige Ethik-Kommission den Prüfer/die Institution unverzüglich über Folgendes schriftlich in Kenntnis setzt:
a) Seine/ihre prüfungsbezogenen Entscheidungen/Bewertungen.
b) Die Gründe für seine/ihre Entscheidungen/Bewertungen.
c) Die Vorgehensweise bei Widerspruch gegen seine/ihre Entscheidungen/Bewertungen.

3.4 Aufzeichnungen

Das IRB/die unabhängige Ethik-Kommission sollte alle relevanten Aufzeichnungen (z.B. schriftliche Arbeitsanweisungen, Mitgliedslisten, Listen mit Angabe des Berufs und der Zugehörigkeit der Mitglieder, eingereichte Unterlagen, Sitzungsprotokolle sowie Korrespondenz) bis mindestens drei Jahre nach Abschluss der klinischen Prüfung aufbewahren und diese der/den zuständigen Behörde(n) auf Anfrage zur Verfügung stellen. Das IRB/die unabhängige Ethik-Kommission kann von den Prüfern, Sponsoren oder zuständigen Behörden zur Überlassung seiner/ihrer schriftlichen Arbeitsanweisungen und Mitgliederlisten aufgefordert werden.

RICHTLINIE 2001/20/EG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES
vom 4. April 2001
zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über dieAnwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mitHumanarzneimitteln
(ABl. L 121 vom 1.5.2001, S. 34)Geändert durch:Amtsblatt

Artikel 2: k) „Ethik-Kommission“ ein unabhängiges Gremium in einem Mitgliedstaat, das sich aus im Gesundheitswesen und in nichtmedizinischen Bereichen tätigen Personen zusammensetzt und dessen Aufgabe es ist, den Schutz der Rechte, die Sicherheit und das Wohlergehen von an einer klinischen Prüfung teilnehmenden Personen zu sichern und diesbezüglich Vertrauen der Öffentlichkeit zu schaffen, indem es unter anderem zu dem Prüfplan, der Eignung der Prüfer und der Angemessenheit der Einrichtungen sowie zu den Methoden, die zur Unterrichtung der Prüfungsteilnehmer und zur Erlangung ihrer Einwilligung nach Aufklärung benutzt werden, und zu dem dabei verwendeten Informationsmaterial Stellung nimmt.

Artikel 3
Schutz von Prüfungsteilnehmern
(1) Diese Richtlinie berührt nicht etwaige Maßnahmen, die in den Mitgliedstaaten zum Schutz von Prüfungsteilnehmern getroffen werden, wenn diese Bestimmungen eine größere Tragweite als die der vorliegenden Richtlinie haben und sofern sie mit den darin vorgesehenen Verfahren und Fristen im Einklang stehen. Die Mitgliedstaaten erlassen, sofern noch nicht vorhanden, detaillierte Regelungen zum Schutz nichteinwilligungsfähiger Personen vor Missbrauch.
(2) Eine klinische Prüfung darf nur durchgeführt werden, wenn insbesondere
a) die vorhersehbaren Risiken und Nachteile gegenüber dem Nutzen für den Prüfungsteilnehmer und für andere gegenwärtige und zukünftige Patienten abgewogen worden sind. Eine klinische Prüfung darf nur beginnen, wenn eine Ethik-Kommission und/oder die zuständige Behörde zu der Schlussfolgerung kommt, dass der erwartete therapeutische Nutzen und der Nutzen für die öffentliche Gesundheit die Risiken überwiegen, und nur fortgeführt werden, wenn die Einhaltung dieser Anforderung ständig überwacht wird;
b) der Prüfungsteilnehmer, oder wenn dieser seine Einwilligung nach Aufklärung nicht erteilen kann, dessen gesetzlicher Vertreter Gelegenheit hatte, sich in einem vorherigen Gespräch mit dem Prüfer oder einem Mitglied des Prüfungsteams ein Bild von den Zielen der Prüfung, ihren Risiken und Nachteilen und den Bedingungen ihrer Durchführung zu machen, und er außerdem über sein Recht informiert wurde, seine Teilnahme an der Prüfung jederzeit zu beenden;
c) das Recht des Prüfungsteilnehmers auf körperliche und geistige Unversehrtheit sowie das Recht des Prüfungsteilnehmers auf Achtung der Privatsphäre und auf den Schutz der ihn betreffenden Daten entsprechend der Richtlinie 95/46/EG gewährleistet werden;
d) der Prüfungsteilnehmer oder, wenn dieser seine Einwilligung nach Aufklärung nicht erteilen kann, dessen gesetzlicher Vertreter seine
schriftliche Einwilligung gegeben hat, nachdem er über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken der klinischen Prüfung aufgeklärt und beraten worden ist. Kann die betreffende Person nicht schreiben, so kann in Ausnahmefällen entsprechend den einzelstaatlichen Rechtsvorschriften eine mündliche Einwilligung in Anwesenheit von mindestens einem Zeugen erteilt werden;
e) der Prüfungsteilnehmer durch Widerruf der Einwilligung nach Aufklärung seine Teilnahme an der klinischen Prüfung jederzeit beenden kann, ohne dass ihm daraus Nachteile entstehen;
f) Vorschriften über Versicherung oder Schadenersatz zur Deckung der Haftung des Prüfers und des Sponsors bestehen.
(3) Für die medizinische Versorgung eines Prüfungsteilnehmers und die medizinischen Entscheidungen in Bezug auf denselben ist ein angemessen qualifizierter Arzt oder gegebenenfalls ein angemessen qualifizierter Zahnarzt verantwortlich.
(4) Dem Prüfungsteilnehmer steht eine Kontaktstelle zur Verfügung, bei der er weitere Informationen einholen kann.

Artikel 4
Minderjährige als Prüfungsteilnehmer
Zusätzlich zu allen relevanten Einschränkungen darf eine klinische Prüfung an Minderjährigen nur durchgeführt werden, wenn
a) die nach Aufklärung erteilte Einwilligung der Eltern oder des gesetzlichen Vertreters vorliegt. Die Einwilligung muss dem mutmaßlichen Willen des Minderjährigen entsprechen und kann jederzeit widerrufen werden, ohne dass dem Minderjährigen dadurch Nachteile entstehen;

b) der Minderjährige von pädagogisch erfahrenem Personal eine seiner Fähigkeit, dies zu begreifen, entsprechende Aufklärung über die Prüfung,
die Risiken und den Nutzen erhalten hat;
c) der von einem Minderjährigen, der sich eine eigene Meinung bilden kann und die erhaltenen Informationen zu beurteilen weiß, ausdrücklich geäußerte Wunsch, nicht an der klinischen Prüfung teilzunehmen oder sie zu irgendeinem Zeitpunkt zu beenden, vom Prüfer und gegebenenfalls vom Hauptprüfer berücksichtigt wird;
d) keine Anreize oder finanzielle Vergünstigungen mit Ausnahme einer Entschädigung gewährt werden;
e) die klinische Prüfung für die Patientengruppe mit einem direkten Nutzen verbunden ist und nur dann, wenn derartige Forschungen für die Validierung von Daten, die bei klinischen Prüfungen an zur Einwilligung nach Aufklärung fähigen Personen oder mittels anderer Forschungsmethoden gewonnen wurden, unbedingt erforderlich sind. Außerdem müssen sich derartige Forschungen unmittelbar auf einen klinischen Zustand beziehen, unter dem der betroffene Minderjährige leidet, oder ihrem Wesen nach nur an Minderjährigen durchgeführt werden können;
f) die einschlägigen wissenschaftlichen Leitlinien der Agentur befolgt wurden;
g) die klinischen Prüfungen so geplant sind, dass sie unter Berücksichtigung der Erkrankung und des Entwicklungsstadiums mit möglichst wenig Schmerzen, Beschwerden, Angst und anderen vorhersehbaren Risiken verbunden sind; sowohl die Risikoschwelle als auch der Belastungsgrad müssen eigens definiert und ständig überprüft werden;
h) der Prüfplan von einer Ethik-Kommission, die über Kenntnisse auf dem Gebiet der Kinderheilkunde verfügt oder die sich in klinischen, ethischen und psychosozialen Fragen auf dem Gebiet der Kinderheilkunde beraten ließ, befürwortet wurde; und
i) die Interessen des Patienten stets über den Interessen der Wissenschaft und der Gesellschaft stehen.

Artikel 5
Nichteinwilligungsfähige Erwachsene als Prüfungsteilnehmer
Bei anderen Personen, die nicht in der Lage sind, eine rechtswirksame Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen, gelten alle relevanten Anforderungen, die für einwilligungsfähige Personen aufgeführt sind. Zusätzlich zu diesen Anforderungen ist die Einbeziehung von nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen, die vor Eintritt der Unfähigkeit zur Einwilligung ihre Einwilligung nicht erteilt oder verweigert haben, in eine klinische Prüfung nur dann möglich, wenn
a) die Einwilligung nach Aufklärung des gesetzlichen Vertreters eingeholt wurde; die Einwilligung muss dem mutmaßlichen Willen des Prüfungsteilnehmers entsprechen und kann jederzeit widerrufen werden, ohne dass dem Prüfungsteilnehmer dadurch Nachteile entstehen;
b) die Person, die nicht in der Lage ist, eine rechtswirksame Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen, je nach ihrer Fähigkeit, dies zu begreifen, Informationen hinsichtlich der Prüfung, der Risiken und des Nutzens erhalten hat;
c) der von einem Teilnehmer, der sich eine eigene Meinung bilden kann und die erhaltenen Informationen zu beurteilen weiß, ausdrücklich geäußerte Wunsch, nicht an der klinischen Prüfung teilzunehmen oder sie zu irgendeinem Zeitpunkt zu beenden, vom Prüfer und gegebenenfalls vom Hauptprüfer berücksichtigt wird;
d) keine Anreize oder finanzielle Vergünstigungen mit Ausnahme einer Entschädigung gewährt werden;
e) derartige Forschungen für die Bestätigung von Daten, die bei klinischen Prüfungen an zur Einwilligung nach Aufklärung fähigen Personen oder mittels anderer Forschungsmethoden gewonnen wurden, unbedingt erforderlich sind und sich unmittelbar auf einen lebensbedrohlichen oder sehr geschwächten klinischen Zustand beziehen, in dem sich der betreffende nichteinwilligungsfähige Erwachsene befindet;
f) die klinischen Prüfungen so geplant sind, dass sie unter Berücksichtigung der Erkrankung und des Entwicklungsstadiums mit möglichst wenig Schmerzen, Beschwerden, Angst und anderen vorhersehbaren Risiken verbunden sind; sowohl die Risikoschwelle als auch der Belastungsgrad müssen eigens definiert und ständig überprüft werden;
g) der Prüfplan von einer Ethik-Kommission, die über Kenntnisse auf dem Gebiet der betreffenden Krankheit und in Bezug auf die betroffene Patientengruppe verfügt oder die sich in klinischen, ethischen und psychosozialen Fragen auf dem Gebiet der betreffenden Erkrankung und in Bezug auf die betroffene Patientengruppe beraten ließ, befürwortet wurde;
h) die Interessen des Patienten immer denen der Wissenschaft und der Gesellschaft vorgehen; und
i) die begründete Erwartung besteht, dass die Verabreichung des Prüfpräparats einen Nutzen für den betroffenen Patienten hat, der die Risiken überwiegt oder keinerlei Risiken mit sich bringt.

Artikel 6
Ethik-Kommission

(1) Die Mitgliedstaaten ergreifen mit Blick auf die Durchführung klinischer Prüfungen die erforderlichen Maßnahmen, um Ethik-Kommissionen einzurichten und diesen ihre Arbeit zu ermöglichen.
(2) Die Ethik-Kommission muss ihre Stellungnahme vor Beginn der klinischen Prüfung, zu der sie befasst wurde, abgeben.
(3) Die Ethik-Kommission berücksichtigt bei der Ausarbeitung ihrer Stellungnahme insbesondere:
a) die Relevanz der klinischen Prüfung und ihrer Planung,
b) die Angemessenheit der in Artikel 3 Absatz 2 Buchstabe a) vorgeschriebenen Bewertung des erwarteten Nutzens und der erwarteten Risiken und die Begründetheit der Schlussfolgerungen,
c) den Prüfplan,
d) die Eignung des Prüfers und seiner Mitarbeiter,
e) die Prüferinformation,
f) die Qualität der Einrichtungen,
g) die Angemessenheit und Vollständigkeit der zu erteilenden schriftlichen Auskünfte sowie das Verfahren im Hinblick auf die Einwilligung nach Aufklärung und die Rechtfertigung für die Forschung an Personen, die zur Einwilligung nach Aufklärung nicht in der Lage sind, was die spezifischen in Artikel 3 niedergelegten Einschränkungen anbelangt,
h) die Vorschriften für Wiedergutmachung oder Entschädigung bei Schäden oder Todesfällen, die auf die klinische Prüfung zurückzuführen sind,
i) jede Art von Versicherung oder Schadenersatz zur Deckung der Haftung des Prüfers und des Sponsors,
j) die Beträge und die Modalitäten für die etwaige Vergütung oder Entschädigung für Prüfer und Prüfungsteilnehmer und die einschlägigen Elemente jedes zwischen dem Sponsor und der Prüfstelle vorgesehenen Vertrags,
k) die Modalitäten für die Auswahl der Prüfungsteilnehmer.
(4) Ungeachtet dieses Artikels kann ein Mitgliedstaat beschließen, die von ihm für die Zwecke des Artikels 9 benannte zuständige Behörde zu beauftragen, die in Absatz 3 Buchstaben h), i) und j) des vorliegenden Artikels genannten Elemente zu prüfen und hierzu eine Stellungnahme abzugeben. Wendet ein Mitgliedstaat diese Bestimmung an, so unterrichtet er darüber die Kommission, die anderen Mitgliedstaaten und die Agentur.
(5) Die Ethik-Kommission übermittelt dem Antragsteller und der zuständigen Behörde des betreffenden Mitgliedstaats innerhalb von höchstens 60 Tagen nach Eingang des ordnungsgemäßen Antrags ihre mit Gründen versehene Stellungnahme.
(6) Während der Prüfung des Antrags auf eine Stellungnahme kann die Ethik-Kommission nur ein einziges Mal zusätzliche Informationen zu den vom Antragsteller bereits vorgelegten Informationen anfordern. Die in Absatz 5 vorgesehene Frist wird bis zum Eingang der zusätzlichen Informationen ausgesetzt.
(7) Eine Verlängerung der 60-Tage-Frist nach Absatz 5 darf nicht eingeräumt werden, es sei denn, es handelt sich um Prüfungen im Zusammenhang mit Arzneimitteln für Gentherapie oder somatische Zelltherapie oder mit allen Arzneimitteln mit genetisch veränderten Organismen, bei denen eine Verlängerung des Zeitraums um höchstens 30 Tage zulässig ist. Bei diesen Produkten kann diese 90-Tage-Frist um weitere 90 Tage nach Konsultation einer Gruppe oder eines Ausschusses gemäß den Regelungen und Verfahren der Mitgliedstaaten verlängert werden. Im Falle der xenogenen Zelltherapie gibt es keine zeitliche Begrenzung für den Genehmigungszeitraum.

Zusatzprotokoll zum Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin über biomedizinische Forschung des Europarats:

„**Artikel 11** - Unabhängige Prüfung durch eine Ethikkommission

Jedes Forschungsvorhaben ist zur unabhängigen Prüfung seines wissenschaftlichen Wertes einschließlich der Wichtigkeit des Forschungsziels und seiner ethischen Vertretbarkeit einer Ethikkommission vorzulegen. Solche Vorhaben sind in jedem Land, in welchem eine Forschungstätigkeit stattfinden soll, zur unabhängigen Prüfung vorzulegen. Die interdisziplinäre Prüfung der ethischen Vertretbarkeit hat zum Ziel, die Würde, die Rechte, die Sicherheit und das Wohlergehen des Forschungsteilnehmers zu schützen. Zur Bewertung ist ein geeignetes Spektrum an Sachverstand und Erfahrung heranzuziehen, das fachliche und nichtfachliche Sichtweisen angemessen widerspiegelt. Die Ethikkommission gibt eine Stellungnahme ab, die eine klare Begründung ihrer Schlussfolgerung enthält.

Artikel 12 - Unabhängige Prüfung der ethischen Vertretbarkeit

Die Vertragsparteien dieses Protokolls treffen Maßnahmen zur Gewährleistung der Unabhängigkeit der Ethikkommission, welche die ethische Vertretbarkeit von Forschungsprojekten prüft. Diese Stelle darf keiner ungebührlichen Einflussnahme von außen ausgesetzt sein.

Artikel 13 - Informationen für die Ethikkommission

Als Grundlage für die Bewertung der ethischen Vertretbarkeit jedes Forschungsvorhabens werden der Ethikkommission klare Informationen mit Unterlagen über das Forschungsvorhaben zur Verfügung gestellt, die folgendes enthalten:

Beschreibung des Vorhabens

i. Name des leitenden Forschers, Befähigungen und Erfahrung der Forscher und gegebenenfalls die klinisch verantwortliche Person sowie Finanzierungsregelungen;

ii. Zielsetzung und Begründung der Forschung nach dem letzten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse;

iii. vorgesehene Methoden und Verfahren einschließlich statistischer und anderer analytischer Verfahren;

iv. eine informative Zusammenfassung des Forschungsvorhabens in allgemein verständlicher Sprache;

v. Unterlagen über eine frühere oder gleichzeitige Unterbreitung des Forschungsvorhabens zur Bewertung oder Billigung und das jeweilige Ergebnis.

Teilnehmer, Einwilligung und Aufklärung

vi. Begründung für die Beteiligung menschlicher Lebewesen;

vii. Kriterien für die Einbeziehung oder die Ausklammerung von Personengruppen in Bezug auf die Teilnahme an dem Forschungsvorhaben und die Modalitäten ihrer Auswahl und Rekrutierung;

viii. Gründe für den Einsatz von Kontrollgruppen oder das Fehlen solcher Gruppen;

ix. eine Beschreibung der Art und des Ausmaßes vorhersehbarer Risiken, die mit der Teilnahme an der Forschung verbunden sein können;

x. Art, Ausmaß und Dauer der damit verbundenen Verfahren sowie nähere Angaben über gegebenenfalls entstehende Belastungen;

xi. Maßnahmen, um unvorhergesehene Ereignisse, die für die gegenwärtige oder zukünftige Gesundheit von Forschungsteilnehmern oder anderen Personen Folgen haben können, zu kontrollieren, zu bewerten und ihnen zu begegnen;

xii. Zeitplan und Einzelheiten der Aufklärung der Personen, die an dem Forschungsvorhaben teilnehmen würden, und die vorgesehenen Mittel für diese Aufklärung;

xiii. Unterlagen, die verwendet werden sollen, um die Einwilligung oder – bei einwilligungsunfähigen Personen – die Genehmigung zur Teilnahme an dem Forschungsvorhaben einzuholen;

xiv. Maßnahmen, um sicherzustellen, dass die Privatsphäre der Personen, die an der Forschung teilnehmen würden, gewahrt und personenbezogeneDaten vertraulich behandelt werden;

xv. vorgesehene Regelungen in Bezug auf Informationen, die möglicherweise erzeugt werden und von Bedeutung sein können für die gegenwärtige oder die zukünftige Gesundheit der Personen, die an dem Forschungsvorhaben teilnehmen würden, und ihrer Familienangehörigen ;

Sonstige Angaben

xvi. nähere Angaben zu allen Zahlungen und Vergütungen, die im Rahmen des Forschungsvorhabens vorgesehen sind;

xvii. alle Umstände, die zu Interessenkonflikten führen könnten, die das unabhängige Urteil der Forscher beeinträchtigen können;

xviii. gegebenenfalls vorgesehene weitere Verwendungen einschließlich der kommerziellen Verwendung der Forschungsergebnisse, Daten oder biologischen Materialien;

xix. alle anderen aus Sicht des Forschers sachdienlichen Punkte, insbesondere solche von ethischer Tragweite;

xx. Versicherung oder Deckungszusage für Schäden in Zusammenhang mit dem Forschungsvorhaben. Die Ethikkommission kann um weitere zur Evaluierung des Forschungsvorhabens erforderliche Auskünfte ersuchen.

Artikel 14 - Ungebührliche Einflussnahme

Die Ethikkommission muss überzeugt sein, dass kein ungebührlicher Einfluss einschließlich finanzieller Zuwendungen auf Personen ausgeübt wird, um sie zur Teilnahme an der Forschung zu bewegen.

Artikel 15 - Ungebührliche Einflussnahme auf abhängige Personen

Die Ethikkommission muss davon überzeugt sein, dass auf abhängige Personen und gefährdete Gruppen kein ungebührlicher Einfluss genommen wird.

International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects
Prepared by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO)
CIOMS
Geneva
2002

Guideline 3: Ethical review of externally sponsored research

An external sponsoring organization and individual investigators should submit the research protocol for ethical and scientific review in the country of the sponsoring organization, and the ethical standards applied should be no less stringent than they would be for research carried out in that country. The health authorities of the host country, as well as a national or local ethical review committee, should ensure that the proposed research is responsive to the health needs and priorities of the host country and meets the requisite ethical standards.

Commentary on Guideline 3

Definition. The term *externally sponsored research* refers to research undertaken in a host country but sponsored, financed, and sometimes wholly or partly carried out by an external international or national organization or pharmaceutical company with the collaboration or agreement of the appropriate authorities, institutions and personnel of the host country.

Ethical and scientific review. Committees in both the country of the sponsor and the host country have responsibility for conducting both scientific and ethical review, as well as the authority to withhold approval of research proposals that fail to meet their scientific or ethical standards. As far as possible, there must be assurance that the review is independent and that there is no conflict of interest that might affect the judgement of members of the review committees in relation to any aspect of the research. When the external sponsor is an international organization, its review of the research protocol must be in accordance with its own independent ethical-review procedures and standards.

Committees in the external sponsoring country or international organization have a special responsibility to determine whether the scientific methods are sound and suitable to the aims of the research; whether the drugs, vaccines, devices or procedures to be studied meet adequate standards of safety; whether there is sound justification for conducting the research in the host country rather than in the country of the external sponsor or in another country; and whether the proposed research is in compliance with the ethical standards of the external sponsoring country or international organization.

Committees in the host country have a special responsibility to determine whether the objectives of the research are responsive to the health needs and priorities of that country. The ability to judge the ethical acceptability of various aspects of a research proposal requires a thorough understanding of a community's customs and traditions. The ethical review committee in the host country, therefore, must have as either members or consultants persons with such understanding; it will then be in a favourable position to determine the acceptability of the proposed means of obtaining informed consent and otherwise respecting the rights of prospective subjects as well as of the means proposed to protect the welfare of the research subjects. Such persons should be able, for example, to indicate suitable members of the community to serve as intermediaries between investigators and subjects, and to advise on whether material benefits or inducements may be regarded as appropriate in the light of a community's gift-exchange and other customs and traditions.

When a sponsor or investigator in one country proposes to carry out research in another, the ethical review committees in the two countries may, by agreement, undertake to review different aspects of the research protocol. In short, in respect of host countries either with developed capacity for independent ethical review or in which external sponsors and investigators are contributing substantially to such capacity, ethical review in the external, sponsoring country may be limited to ensuring compliance with broadly stated ethical standards. The ethical review committee in the host country can be expected to have greater competence for reviewing the detailed plans for compliance, in view of its better understanding of the cultural and moral values of the population in which it is proposed to conduct the research; it is also likely to be in a better position to monitor compliance in the course of a study. However, in respect of research in host countries with inadequate capacity for independent ethical review, full review by the ethical review committee in the external sponsoring country or international agency is necessary.

Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Biomedical Research

Strasbourg, 25.I.2005

CHAPTER III – Ethics committee

Article 9 – Independent examination by an ethics committee

1. Every research project shall be submitted for independent examination of its ethical acceptability to an ethics committee. Such projects shall be submitted to independent examination in each State in which any research activity is to take place.

2. The purpose of the multidisciplinary examination of the ethical acceptability of the research project shall be to protect the dignity, rights, safety and well-being of research participants. The assessment of the ethical acceptability shall draw on an appropriate range of expertise and experience adequately reflecting professional and lay views.

3. The ethics committee shall produce an opinion containing reasons for its conclusion.

Article 10 – Independence of the ethics committee

1. Parties to this Protocol shall take measures to assure the independence of the ethics committee. That body shall not be subject to undue external influences.

2. Members of the ethics committee shall declare all circumstances that might lead to a conflict of interest. Should such conflicts arise, those involved shall not participate in that review.

Article 11 – Information for the ethics committee

1. All information which is necessary for the ethical assessment of the research project shall be given in written form to the ethics committee.

2. In particular, information on items contained in the appendix to this Protocol shall be provided, in so far as it is relevant for the research project. The appendix may be amended by the Committee set up by Article 32 of the Convention by a two-thirds majority of the votes cast.

Article 12 – Undue influence

The ethics committee must be satisfied that no undue influence, including that of a financial nature, will be exerted on persons to participate in research. In this respect, particular attention must be given to vulnerable or dependent persons.