

**Protokoll der 20.Jahresversammlung
des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland ,
Köln, 23. November 2002**

Vorsitz : Prof.Dr.E.Doppelfeld
Protokoll: Prof.Dr.Dr.h.c.H.Just
Anwesend: siehe Anwesenheitslisten
Beginn: 9.00 Uhr
Ende: 14.40 Uhr

Tagesordnung

- TOP 1:** Bericht des Vorsitzenden *Prof. Dr. E. Doppelfeld, Köln*
- TOP 2:** Der Zusammenhang zwischen dem Vertragsrecht und Versicherungsfragen in der Arzneimittelstudie *E. J. Kratz, Düsseldorf*
- TOP 3 :** Versicherung von Studien, die nicht dem AMG bzw. dem MPG unterliegen – Diskussion u. Verabschiedung einer Empfehlung *Prof. Dr. C. Rittner, Mainz*
- TOP 4 :** Richtlinie „GCP“ (2001/20/EG)
- Stand der Novellierung des Arzneimittelgesetzes *H.-P. Hofmann, Bonn*
- Management von Multizenter-Studie *Dr. R. Burger, München*
Prof. Dr. I. Wessler, Mainz
- Antragserfordernisse für Ethik-Kommissionen *Dr. F. Hackenberger, Bonn*
Moderation:
Prof. Dr. E. Doppelfeld, Köln
- TOP 5 :** Urteil des VHG Baden-Württemberg/FEKI, *Prof. Dr. J. Taupitz, Mannheim*
- TOP 6 :** Sitzung der EMEA in London vom 26.11.2001 „Ethical Considerations in Clinical Trials“ *Prof. Dr. Dr. H. Just, Freiburg*
- TOP 7 :** Verfahrensfragen und Erfahrungsaustausch
- Forschung mit bewußtseinsgetrübten Patienten in der Notfallmedizin *Prof. Dr. J. Taupitz, Mannheim*
- Weitergabe klinischer Daten von der Ethik-Kommission an den klinischen Vorstand der Universität *Prof. Dr. E. Doppelfeld, Köln*
- Bundeseinheitliche Verschlüsselung *Prof. Mattheis, Berlin*
Moderation:
Prof. Dr. K. v. Bergmann, Bonn

TOP 1 : Bericht des Vorsitzenden Prof. Doppelfeld, Köln

20. Jahresversammlung des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen am 23. November 2002 in Köln

Der Vorsitzende begrüßt die Teilnehmer und verbindet damit seinen herzlichen Dank für die zahlreiche Teilnahme an der 20. Jahresversammlung unseres Arbeitskreises und eröffnet die Sitzung. *20. Jahresversammlung! Das ist ein Jubiläum! Ein Innehalten in unserer langjährigen Tätigkeit erscheint gerechtfertigt. Wir werden hierzu Gelegenheit haben, wenn der Arbeitskreis im nächsten Jahre sein 20-jähriges Bestehen tatsächlich feiern kann.*

Unserer Tagung in diesem Jahre wird vermutlich einer der letzten im derzeitigen Hause der Bundesärztekammer in Köln sein. Aus diesem Anlass schulden wir der Bundesärztekammer, insbesondere Herrn Prof. Dr. Fuchs, dem Hauptgeschäftsführer der BÄK und des Deutschen Ärztetages, besonderen Dank. Ihre Anwesenheit, lieber Herr Fuchs, gibt uns seit vielen Jahren wieder die Gelegenheit, der Bundesärztekammer und Ihnen persönlich in präsens für die seit vielen Jahren gewährte Gastfreundschaft in diesem Hause, für die vielfältige materielle und immaterielle Unterstützung des Arbeitskreises sehr herzlich zu danken. Wie regelmäßig in den vergangenen Jahren an dieser Stelle ausgesprochen, wäre die Tätigkeit des Arbeitskreises ohne diese Hilfe und ohne die finanzielle Förderung durch die Hans-Neuffer-Stiftung nicht möglich. Wir verbinden damit die Hoffnung, dass wir auch im künftigen Haus der BÄK in Berlin in der Hoffnung willkommen sein werden.

Herrn Prof. Dr. Pichlmaier, dem Vorsitzenden der ZEKO bei der Bundesärztekammer, gebührt unser herzlicher Dank für harmonische Zusammenarbeit und für viele anregende Gespräche. Die ZEKO und der Arbeitskreis wollen in nächster Zeit gemeinsam Möglichkeiten einer Vereinheitlichung der Prüfpositionen bei multizentrischen Studien öffentlich-rechtlicher Forschungsförderer untersuchen.

Wir begrüßen auch gerne Frau Regierungsdirektorin Lubenow, Bundesministerium der Justiz, die Leiterin der deutschen Delegation im Lenkungsausschuss „Bioethik“ des Europarates. Dankbar sind wir Ihnen, liebe Frau Lubenow, für vielfältige Beratung und für die Förderung der wissenschaftlichen Medizin unter Beachtung juristischer Gesichtspunkte – manchmal ein dornenreiches Unternehmen, das langen Atem und auch Langmut aller Beteiligten erfordert.

Das Bundesministerium der Gesundheit vertritt Herr Ministerialrat Hofmann, dem wir wiederum für seine Mitwirkung danken. Herrn Dr. Hackenberger, Vertreter des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte, danken wir ebenfalls für die Übernahme eines Referates am heutigen Vormittag.

Aus dem Umfeld „Ministerium/Behörde“ hat uns Herr Dr. Feiden, seit einigen Jahren schon im Ruhestand, seine Anhänglichkeit bewahrt, wir freuen uns darüber, dass Sie, lieber Herr Feiden, heute bei uns sind.

Seit vielen Jahren nimmt Herr Prof. Dr. Baumgartner, Ethik-Kommission der Universität Innsbruck, an unseren Versammlungen teil. Wir freuen uns, ihn auch heute bei uns zu sehen. In den vergangenen Jahren hat sich zwischen Ihnen und unserem Arbeitskreis ein konstanter Informations- und Gedankenaustausch entwickelt mit wertvollen Erkenntnissen über Tendenzen in unseren Ländern. Hierfür danken wir Ihnen. Sie haben angekündigt, zum Ende des Jahres in den Ruhestand zu gehen und sich somit heute von uns zu verabschieden. Unsere besten Wünsche begleiten Sie!

Als Repräsentantinnen des Deutschen Zentrums für Luft- und Raumfahrt, Projektträger des BMBF, begrüßen wir mit Dank für ihr Interesse an unseren Verhandlungen Frau Dr. Steinmüller und Frau Dr. Hahn.

Wir danken allen Moderatoren und Referenten, die uns heute mit ihrer Sachkunde und ihrem Wissen zur Verfügung stehen: Herrn Vizepräsident des OLG Düsseldorf a. D. Kratz, Herrn Prof. Rittner,

Herrn Dr. Burger, Herrn Prof. Wessler, Herrn Prof. Just, Herrn Prof. v. Bergmann sowie Herrn Prof. Taupitz. An dieser Stelle danken wir in cumulo den Mitgliedern des Beirates für Grundsatzfragen sowie der Arbeitsgruppe „Versicherungsfragen“. Schließlich gilt der Dank des Arbeitskreises Herrn Prof. Dr. Dr. Wiesing, dem geschäftsführenden Herausgeber unserer Reihe „Medizin-Ethik“. Band 15 der Reihe mit dem Titel „Die Ethik-Kommission“ wird in diesen Tagen ausgeliefert, jede Mitgliedskommission erhält dank der Zuwendung durch die Hans-Neuffer-Stiftung ein Exemplar gratis.

Der Vorstand des Arbeitskreises hat sich auch in diesem Berichtsjahr nach besten Kräften bemüht, die Interessen seiner Mitglieder gegenüber unterschiedlichen Gesprächspartnern, von der ärztlichen Selbstverwaltung bis hin zu Verbänden und Dienststellen auf nationaler sowie auf europäischer Ebene möglichst wirkungsvoll zu vertreten.

Hierzu gehört das bei der letzten Jahresversammlung angekündigte Gespräch, welches der Vorsitzende am 26. November 2001 mit Frau Bundesministerin Schmidt über das Problem der klinischen Prüfung von Arzneimitteln an Kindern und Jugendlichen geführt hatte. Frau Schmidt zeigte sich gut informiert über den Sachverhalt und ließ Verständnis für das bekannte Dilemma anklingen. Sie stellte unter Bezug auf die Richtlinie „GCP“ Bemühungen zur Lösung in Aussicht. Über den tatsächlichen Fortgang der Angelegenheit wurde ich nicht informiert. Vielleicht hören wir auch hierzu den aktuellen Sachstand in dem Vortrag von Herrn Hofmann.

Im Laufe des Sommers erhielten wir, wie von Herrn Dr. Hackenberger in Mainz angekündigt, die Entwürfe der Anleitungen gemäß Artikel 8 der Richtlinie. Ich habe unseren Mitgliedern diese Texte mit Schreiben vom 19. August 2002 zugeleitet mit der Bitte, Anregungen oder Kritik Herrn Prof. Just mitzuteilen. Soweit bekannt, hat sich keine Kommission geäußert. Herr Just fand die Entwürfe ebenso wie ich selbst akzeptabel. In meinem Rundschreiben hatte ich moniert, dass das zuständige Bundesministerium bzw. die nachgeordnete obere Bundesbehörde nicht von sich aus offiziell zu beteiligende Gruppen auf die Papiere hingewiesen hatte und die Abgabe einer Stellungnahme anheim stellte. Auch war zu beanstanden, dass die Texte ausschließlich in englischer Sprache vorlagen. Frau Bundesministerin Schmidt, von mir schriftlich auf diese Punkte hingewiesen, hat in ihrer Antwort einerseits Verständnis gezeigt. Dabei stimmte sie u. a. der Überlegung zu, dass mitberatende Laien – dies wird bekanntlich von Politikern lauthals gefordert – bei der Beurteilung der Texte auf die Übersetzungen durch mit der englischen Fachterminologie vertraute Mitglieder der Ethik-Kommissionen angewiesen sein werden. Andererseits hat Frau Schmidt auf das bekannte Problem aufmerksam gemacht, innerhalb zureichender Frist amtliche Übersetzungen für die Mitgliedsstaaten anfertigen zu müssen. Hier stellt sich natürlich die Frage, wer in wessen Interesse derart knappe Fristen vorgibt und wer sie akzeptiert. Die monierte Art der Unterrichtung zu beteiligender Gruppen entspricht wohl dem neuen Verfahren der Brüsseler Kommission. Ich gehe davon aus, dass die Anleitungen in ihrer endgültigen Fassung in amtlicher deutscher Übersetzung vorgelegt werden.¹

Zur Implementierung der Richtlinie „GCP“ hat der Vorstand im Februar 2002 bekanntlich dem BMG eine ausführliche Stellungnahme zukommen lassen, die wir in Mainz diskutierten, ohne Änderungen oder Ergänzungen vorzunehmen.

Vorstand und Gremien der Bundesärztekammer haben sich mehrfach mit der Überleitung der Richtlinie in deutsches Recht befasst und uns wiederholt Gelegenheit gegeben, unsere Gesichtspunkte vorzutragen. Dabei herrscht der Eindruck vor, dass Tendenzen einiger Landesärztekammern, die Beibehaltung von Ethik-Kommissionen zu überdenken oder in Frage zu stellen, wohl in den Hintergrund getreten sind. In den verschiedenen Beratungen konnte der Vorsitzende, auch dank der wirkungsvollen Unterstützung durch Herrn Prof. Fuchs, Zustimmung für die Bitte erreichen, dass die Bundesärztekammer in ihrer Stellungnahme nach Möglichkeit keine

¹ Eine schriftliche Zusage des BMG, dass diese Anleitungen in deutscher Sprache herausgegeben werden, liegt inzwischen vor.

Forderungen erhebt, die den Äußerungen des Arbeitskreises entgegenstehen. Moniert wurde seitens einiger Landesärztekammern, dass der Arbeitskreis noch keine Mustersatzung im Hinblick auf die neuen Bestimmungen vorgelegt hat. Hier konnte ich neben anderen Gründen den ausdrücklichen Wunsch, übrigens auch einer der kritisierenden Kammern, anführen, die Arbeiten bis zur Vorlage des Gesetzentwurfes zurückzustellen, was wir ja so auch vereinbart haben.

Die beteiligten Kreise warten offenbar mit Spannung auf den Gesetzentwurf. Wohl aus diesem Grunde gab es nur wenige Kontakte zur pharmazeutischen Industrie. Bemerkenswert erscheint es, dass vor wenigen Tagen der medizinische Direktor eines Weltunternehmens eigens nach Köln reiste, um Fragen wie Tagungsfrequenz von Ethik-Kommissionen, Voten innerhalb zureichender Zeit, unterschiedliche Voten der Kommissionen mit dem Vorsitzenden zu erörtern. Hauptgrund der Reise war wohl die Absicht, aus der Sicht des Unternehmens Gesichtspunkte zur Beurteilung multizentrischer Studien vorzutragen, wobei eine Mitberatung mehrerer Ethik-Kommissionen grundsätzlich nicht abgelehnt wurde, sofern Fristen eingehalten, möglichst sogar unterschritten werden. Eine mir bis her unbekannt Variante bestand darin in dem Vorschlag, die medizinischen Fakultäten sollten zur anderen Verwendung ihrer intellektuellen Ressourcen auf eine Beurteilung von Forschungsprojekten durch ihre Ethik-Kommissionen verzichten und die Voten der Kommissionen bei den Landesärztekammern übernehmen.

Aus dem Kreis unserer Mitglieder sind einige Anfragen an den Vorstand gerichtet worden, die teilweise in das Programm unserer Versammlung aufgenommen wurden. In anderen Fällen hat der Beirat für Grundsatzfragen bei seiner Sitzung am 15. November 2002 eine Antwort formuliert, die den Fragestellern inzwischen vorliegen dürfte. Selbstverständlich können auch diese Themen im Laufe der Sitzung angesprochen werden.

Herauszuheben sind die folgenden Punkte: Für die Erarbeitung einheitlicher Texte „Information und Einverständniserklärung“ für die Sammlung von DNA-Proben zu Forschungszwecken wurde eine Arbeitsgruppe gebildet (Prof. Taupitz[Vorsitz], Frau Holtheide, Prof. Rittner, Prof. Zerres [angefragt]²), die die bei einzelnen Ethik-Kommissionen und bei Industrieunternehmen verbreiteten Materialien kritisch prüfen und harmonisieren soll. Bei den Gesprächen mit der Bundesärztekammer wurde die Frage der Haftung von Ethik-Kommissionen, ein für den AK bekanntes Thema, als besonders dringlich herausgestellt. Herr Prof. Taupitz wird sich später hierzu äußern. Für Versicherungsfragen haben wir einen eigenen Tagesordnungspunkt vorgesehen. Die Beratungsunterlagen und Beschlussvorlagen konnten Ihnen leider erst sehr kurzfristig zugeleitet werden. Ohne Herrn Prof. Rittner vorzugreifen, soll hier nur das ungelöste Problem der Versicherung bei Forschungen gemäß Röntgenverordnung bzw. Strahlenschutzverordnung erwähnt werden, welches das Bundesamt für Strahlenschutz im Rahmen der Prüfung der Genehmigungsvoraussetzungen auch die medizinisch-wissenschaftliche Begutachtung der Studie durchführen will, so in BfS aktuell 4/02 zu lesen. Wir schlagen Ihnen vor, in einem Schreiben an den Präsidenten des Bundesamtes für Strahlenschutz auf die gesetzlichen Aufgaben der Ethik-Kommissionen hinzuweisen

Vor wenigen Tagen erging das Urteil des VGH Baden-Württemberg FEKI GmbH ./ Landesärztekammer Baden-Württemberg bzgl. der Anerkennung von Voten der FEKI GmbH bei MPG Studien. Sie haben den kurzfristig versandten Text nebst anderen Unterlagen noch vor Ihrer Abreise erhalten. Herr Prof. Taupitz wird am späteren Vormittag eine rechtliche Würdigung als Grundlage unserer Diskussion vortragen.

Dank der Unterstützung der Bayerischen Landesärztekammer, dank dem Engagement von Herrn Dr. Burger, wurde vor einem Jahr das Ethik-Kommissionsforum eingerichtet – es sollte stärker als bisher genutzt werden. Herrn Prof. Just gebührt unser Dank für die Einrichtung der Homepage des Arbeitskreises. Bitte unterstützen Sie Herrn Just durch Hinweise zur Aktualisierung des Inhaltes, durch Zusendung erbetener Informationen und Angaben zur Korrektur etwa unterlaufener Fehler.

² Zusage ging zwischenzeitlich beim Vorstand ein

Mit dem Blick über die Grenzen unseres Landes ist zu erwähnen, dass das mehrfach bei unseren Jahresversammlungen angesprochene Forschungsprotokoll des Europarates nun in einer Fassung vorliegt, die Akzeptanz erhoffen lässt. Der Vorsitzende gibt als Mitglied der vorbereitenden Arbeitsgruppe bekannt, dass zahlreiche Verbesserungen, wie auch von Kollegen aus anderen europäischen Ländern anerkannt, auf Vorschläge der deutschen Delegation im Lenkungsausschuss „Bioethik“ zurückgehen. Hilfreich war in diesem Zusammenhang ein sehr lesenswertes, bei Springer publiziertes Gutachten aus der Feder von Herrn Taupitz.

Wir möchten Ihre Aufmerksamkeit auf das zunehmende Interesse der Europäischen Kommission in Brüssel an Fragen der medizinischen Ethik insbesondere in der pharmazeutischen Forschung lenken. Es werden vermehrt Seminare insbesondere für Kandidatenländer der EU angeboten, ohne dass man Aktivitäten anderer Gruppen, sei es der Europarat, seien es Ärztekammern, seien es wissenschaftliche Fachgesellschaften gebührend zur Kenntnis nimmt. Einige der handelnden Persönlichkeiten kennen wir aus einschlägigen Diskussionen. Es empfiehlt sich, die angesprochenen Aktivitäten sorgsam zu beobachten. Wie immer bei der EU stehen Wirtschaft und Finanzen im Vordergrund des Interesses!

Der Weltärztebund hat bei seiner 54.Generalversammlung im Oktober in Washington die bekannte Fußnote zum Einsatz von Placebo akzeptiert, weitere Änderungen an der Deklaration von Helsinki jedoch nicht vorgenommen. Die Deklaration selbst wurde bekanntlich durch Beschluss des diesjährigen 105. Deutschen Ärztetages aus der Musterberufsordnung eliminiert.

Anzusprechen sind noch unsere Tagungen im Jahre 2003:

Dreimal durften wir bei Sommertagungen die überaus großzügige Gastfreundschaft der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz genießen. Kein Teilnehmer wird diese Tagungen in dem in jeder Hinsicht reichen, goldenen Mainz vergessen. Hierfür sei an dieser Stelle der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz noch einmal sehr herzlich gedankt. Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Rittner, der mit bekannter Unbeirrbarkeit den Gedanken einer zusätzlichen Tagung im Jahresverlauf verfolgt und verwirklicht hat, sowie Herrn Prof. Wessler in gleichem Maße für Vorbereitung und Ausrichtung der Sommertagungen.

Zwischenzeitlich lud die Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern ein, die 4.Sommertagung in ihrem Bereich durchzuführen. Gestützt auf Ihren vor 2 Jahren hier gefassten Beschluß, nicht nur in Mainz zu tagen, hat der Vorstand dieses Angebot angenommen und einen Termin unmittelbar vor der Hochsaison an der Ostsee vereinbaren können. Die Tagung ist für den 20./21.Juni 2003 im Ostseebad Dierhagen Strand geplant. Eine erste Information erhielten Sie mit unserem Rundschreiben vom 19.November 2002.

Der Arbeitskreis besteht im nächsten Jahre 20 Jahre. Daher haben einige Gründungsmitglieder, unter ihnen der langjährige Vorsitzende, Herr Prof. Losse, angeregt, aus diesem Anlass nach Münster, den Ort der Gründung, zur 21. Jahresversammlung zurückzukehren. Der Vorstand hat dieser Anregung zugestimmt. Dank dem Entgegenkommen von Herrn Prof. Schober, dem Vorsitzenden der Münsteraner Ethik-Kommission, können wir in Münster tagen, und zwar am 21. und 22.November 2003. Diese Wahl des Tagungsortes bedarf noch der Zustimmung der Versammlung. Sie wird durch Akklamation erteilt.

Der Vorsitzende dankt am Ende dieses Berichtes den Mitgliedern des Vorstandes für harmonische Zusammenarbeit und vielfältige Unterstützung bei der Führung der laufenden Geschäfte. Herrn Prof. Taupitz, unserem Rechtskonsulenten, gilt vielfacher Dank für die laufende Beratung in den zahlreichen rechtlichen Fragen. Ausdrücklich sind auch die Mitarbeiterinnen des Vorsitzenden, Frau Hoever und Frau Zander, in unseren Dank einzuschließen. Beide Damen erledigen die Sekretariatsarbeiten für den Arbeitskreis zusätzlich zu ihrem wahrlich nicht knapp bemessenem Arbeitspensum. Sie haben nicht gezögert, uns auch heute beim Ablauf der Tagung zu unterstützen.

Im Anschluss an den Bericht des Vorsitzenden stellt Prof. Wiesing, der im Auftrage des Vorstandes als Herausgeber des Jahrbuchs des Arbeitskreises fungiert, den soeben erschienenen Band 15 vor "Die Ethik-Kommissionen". Dieser Band enthält eine Zusammenstellung der wichtigsten Aspekte der Arbeit und der Ausstattung sowie der aktuellen Probleme der Ethik-Kommissionen in Deutschland. Der nächstjährige Band 16 wird von Dr. Markmann als Monografie gestaltet werden und wird die Verhandlungen dieser Jahrestagung des Arbeitskreises enthalten. Das Jahrbuch wird mit Unterstützung der Hans-Neuffer-Stiftung beim Deutschen Ärzteverlag seit dem Band 14 einschließlich unter der Herausgeberschaft von Prof. Wiesing herausgegeben. Die Zusammenarbeit mit dem Deutschen Ärzteverlag erweist sich als hervorragend. Der Hans-Neuffer-Stiftung gebührt unser Dank für die großzügige Förderung.

TOP 2

Der Zusammenhang zwischen dem Vertragsrecht und Versicherungsfragen in der Arzneimittelstudie von Herr Kratz, Düsseldorf

Welche Bedeutung hat die nach § 40 Abs. 1 Nr. 8 AMG geforderte Probandenversicherung? Welche speziellen Risiken müssen abgesichert werden? Wer haftet bei eventuellen Mängeln einer Versicherung? All diese Fragen können nicht allein aus dem Arzneimittelgesetz (AMG) und den weiteren öffentlich-rechtlichen Normen im Umfeld des AMG abgeleitet werden. Vielmehr gelangt man erst nach Betrachtung der zivilrechtlichen Beziehungen zwischen dem Arzt und dem Probanden zu brauchbaren Antworten.

Um dieses Vertragsverhältnis richtig zu verstehen, zunächst ein kurzer Blick auf den Behandlungsvertrag zwischen dem Arzt und einem Privatpatienten:

Der Behandlungsvertrag ist im Regelfall ein Dienstvertrag nach § 611 BGB. Der Arzt schuldet dem Patienten eine Dienstleistung, nämlich – grob umrissen – das ärztliche Bemühen um die Heilung des Patienten. Der Patient schuldet dem Arzt das Honorar.

Der Einordnung des Behandlungsvertrages mit dem Privatpatienten als Dienstleistungsvertrag entspricht vom Ansatz her das Haftungsrecht. Kommt es aufgrund einer ärztlichen Behandlungsmaßnahme, z. B. einer Blutentnahme, zu einer Infektion mit weitreichenden Beschwerden, so haftet der Arzt nur dann, wenn ihm ein Behandlungsfehler unterlaufen ist. Im übrigen ist der schicksalhafte Verlauf das Risiko des Patienten. Der Arzt behält seinen Anspruch auf das Honorar für den folgenschweren Eingriff. Es wäre auch falsch, die aus der Disposition des Patienten bestehende Last aus Anlaß einer Behandlung vom Patienten auf den Arzt zu verlagern.

Im Verhältnis zwischen dem Arzt und dem Kassenpatienten ist das Folgerecht aus der Behandlung nicht anders. § 76 Abs. 4 SGB V verweist ausdrücklich auf den privaten Behandlungsvertrag. Dort heißt es, der Arzt sei gegenüber dem Versicherten zur Sorgfalt nach den Vorschriften des bürgerlichen Vertragsrechts verpflichtet.

Dem privaten Behandlungsvertrag stelle ich zunächst den Vertrag mit dem Probanden in einer Studie der Phase I gegenüber. Zur Vereinfachung lasse ich einen niedergelassenen Arzt unmittelbar mit einem gesunden Probanden in einer Studie der Phase I in Beziehung treten.

Hierzu müssen wir uns zunächst einig sein, daß die rechtliche Beziehung zwischen dem Arzt und dem zu einem medizinischen Experiment bereiten gesunden Probanden eine zivilrechtliche Vertragsbeziehung ist. Über die selben rechtlichen Erwägungen, die zwischen dem Arzt und seinem

Privatpatienten den zivilrechtlichen Vertrag begründen, wenn nur der Patient den Arzt aufsucht, sein Anliegen darstellt und der Arzt mit der Behandlung beginnt, wird auch zwischen dem Arzt und dem Probanden durch dessen Einbeziehung in einer Studie ein Vertragsverhältnis begründet. Der Vertrag kommt durch das Angebot des Arztes, der Proband möge an der Studie teilnehmen, und die zivilrechtliche Annahme des Angebots, das Einverständnis zur Teilnahme an der Studie, zustande.

Dieses Vertragsverhältnis unterscheidet sich von einem Behandlungsvertrag ganz elementar: Nicht der Patient erbittet die Dienstleistung des Arztes, sondern der Arzt bittet den Probanden um eine Leistung. Dem Arzt wird kein Honorar geschuldet. Allenfalls schuldet der Arzt dem Probanden eine Entschädigung. Kommt es zu einem unvorhergesehenen Schaden, sei es auch aus der körperlichen Disposition des Probanden, so ist es nicht mehr selbstverständlich, daß der Proband diesen Schaden als schicksalhaft eingetreten hinnehmen muß.

Die nähere Analyse des Arzt-Probandenvertrages ergibt, daß es sich auch um einen Dienstleistungsvertrag handelt. Die vertauschten Rollen in den Leistungsbeziehungen machen es jedoch unmöglich, ungeprüft aus dem Behandlungsvertrag Rechtsregeln in den Probandenvertrag hinüberzunehmen. Der Probandenvertrag ist keine Variante zum Behandlungsvertrag. Er ist etwas völlig anderes.

Betrachte ich den Probandenvertrag, seine diffizilen Besonderheiten außer Acht lassend quasi etwas aus der Ferne, so ergeben sich Parallelen zum Arbeitsvertrag.

Berücksichtige ich z. B., daß der Proband Lebenszeit bereithält und daß er auch gewisse Mitwirkungsleistungen erbringt, so liegt der wesentliche Unterschied darin, daß er zusätzlich seinen Körper für bestimmte Maßnahmen zur Verfügung stellt. Fordert deshalb das Arbeitsrecht Fürsorgemaßnahmen des Arbeitgebers gegenüber dem Arbeitnehmer, so befinden wir uns im Probandenvertragsverhältnis in einer ähnlichen Interessenlage. Die Verschiedenheiten der Rechtsverhältnisse liegen darin, daß das Arbeitsrechtsverhältnis langfristig, das Probandenrechtsverhältnis kurzfristig, nur bezogen auf eine einzelne Studie angelegt ist.

Nimmt man die Aufopferungsrolle der Probanden ins Blickfeld und bedenkt, daß er sich z.B. Injektionen verabreichen oder Blut entnehmen läßt, so kommt auch der Blutspender in den Sinn, dahinter der Organspender. Der Proband und der Blutspender stehen sich vom Ansatz her gesehen sicher näher als der Proband und der Patient.

Die Arbeitnehmer, die Blutspender und die Organspender sind kraft Gesetzes in der gesetzlichen Unfallversicherung mit Ansprüchen auf Heilbehandlung. Dies ergibt sich aus § 2 Abs. 1 Nr. 1 SGB VII für den Arbeitnehmer, aus § 2 Abs. 1 Nr. 13 b SGB VII für den Blutspender und den Organspender. Der gesetzliche Anspruch deckt nach § 8 Abs. 2 Nr. 1 SGB VII übrigens auch den Wegeunfall nicht nur des Arbeitnehmers, sondern auch des Blutspenders und des Organspenders mit ab, desgleichen nach § 12 SGB VII den Schutz einer Leibesfrucht, soweit sie in das versicherte Geschehen einbezogen worden ist.

Für die dem Arbeitnehmer und dem Blut- und Organspender so naheliegende Gruppe der Probanden in der Arzneimittelstudie ist der Gesetzgeber zur Schaffung eines adäquaten Schutzes einen anderen Weg gegangen. Er hat sich für eine privatrechtliche Lösung, eine private Versicherung, entschieden. Dies ist in eine öffentlich-rechtliche Norm gekleidet, nämlich in § 40 AMG.

Bei der nach § 40 AMG abzuschließenden Versicherung handelt es sich nicht um eine erweiterte Haftpflichtversicherung des Arztes. Vielmehr geht es um eine Versicherung unmittelbar zugunsten des Probanden, so als sei er – wenn auch mit inhaltlichen Verschiedenheiten – gesetzlich unfallversichert. Ein solcher Schutz ist nach der gesetzlichen Idee für den Probanden besser als eine Gefährdungshaftung des Arztes, weil er ihn im Schadensfall, z. B. einer Blutvergiftung aufgrund einer fachgerecht verabreichten Injektion, unabhängig von der Leistungsfähigkeit des Arztes absichert.

Gesetzestechisch hat der Gesetzgeber in § 40 Abs. 1 Satz 1 AMG die klinische Prüfung eines Arzneimittels zunächst verboten. Das Verbot wird im selben Zuge wieder teilweise aufgehoben, und zwar für den Fall, daß bestimmte, näher genannte Voraussetzungen erfüllt werden. Man spricht in solchen Fällen von einem Verbot mit Erlaubnisvorbehalt.

Eine der Voraussetzungen, die der Arzt zur Zulässigkeit einer Studie der Phase I gewährleisten muß, ist der Abschluß der privaten Versicherung, wie sie in § 40 Abs. 1 Nr. 8 i.V.m. Abs. 3 AMG definiert ist.

Der gesetzgeberische „Trick“, die klinische Prüfung eines Arzneimittels zu verbieten und unter bestimmten Voraussetzungen dennoch wieder zu erlauben, hat zur Folge, daß die einzelnen Voraussetzungen zur Zulässigkeit nicht zur Disposition des Arztes und des Probanden stehen. Sie sind für die Vertragsparteien unverzichtbar. Im Falle des Verzichtes sind die Voraussetzungen zur Zulässigkeit der Studie eben nicht erfüllt, so daß die Studie rechtswidrig ist. Die Rechtswidrigkeit bewirkt, daß der Arzt dem Probanden nach § 280 BGB n. F. für alle Folgen haftet.

Die Tatsache übrigens, daß es um eine Versicherung des Probanden geht, ist der Grund dafür, daß eine Aushändigung der Versicherungsunterlagen an ihn zu fordern ist. Es geht um seine Rechte gegenüber der Versicherung, so daß er Anspruch auf Unterrichtung über seine Rechte hat.

Insgesamt bewirkt die rechtliche Konstruktion, daß der Proband über eine Privatversicherung gegen etwaige Gesundheitsschäden aus der Studie einschließlich wirtschaftlicher Folgeschäden bis zur Höhe von zumindest 500.000 € versichert sein muß. Gewährsträger dafür, daß die Versicherung in Ordnung ist, d.h. den gesetzlichen Bestimmungen entspricht, ist der Arzt. Er muß bei etwaigen Mängeln der Versicherung das zahlen, was der Proband aus der Versicherung erhalten hätte, wenn diese den gesetzlichen Anforderungen entsprochen hätte. Ob der Arzt bei einer derartigen Inanspruchnahme aus seiner eigenen Haftpflichtversicherung Deckung erlangen kann, ist sehr zweifelhaft.

Die gesetzgeberische Idee, den Probanden in einer Arzneimittelstudie privat zu versichern, geht leider nicht auf, weil es Versicherungen, so wie sie der Gesetzgeber fordert, auf dem deutschen Markt nicht gibt und in Teilbereichen auch nicht geben kann.

Die Versicherungsgesellschaften, die auf dem Marktsegment der Probandenversicherungen tätig sind, haben zur Erlangung eines Rückversicherungsschutzes unter Federführung der Münchner Rückversicherung einen Pool gebildet. Innerhalb des Pools sind bestimmte Versicherungsbedingungen vereinbart worden, an die sich die Versicherungen halten müssen, wenn sie den gewünschten Rückversicherungsschutz erlangen wollen. In der Konsequenz gibt es nur Probandenversicherungen nach einem einheitlichen, unzureichenden Muster.

Die Probandenversicherungen nach den gelten Geschäftsbedingungen sind vor allem aus zwei Gründen unzureichend: Der versicherte Tatbestand bleibt deutlich hinter dem gesetzlich zu versichernden Tatbestand zurück. Darüber hinaus gibt es Einschränkungen, die ausdrücklich vom Gesetz abweichen.

Was den zu versichernden Tatbestand angeht, gilt folgendes: Gefordert ist nach § 40 Abs. 1 Nr. 8 AMG eine Versicherung für den Fall, daß bei der Durchführung der klinischen Prüfung ein Mensch getötet oder die Gesundheit eines Menschen verletzt wird. Der den Versicherungsumfang regelnde § 2 der Probandenversicherungen hält sich nicht an den Gesetzestext, d.h. er knüpft nicht an die Durchführung der Studie an, sondern er greift nur den engsten denkbaren Rahmen der Ursachen im innersten Kern einer Studie als Versicherungstatbestand auf, nämlich die Verabreichung der Arzneimittel und die Maßnahmen am Körper des Probanden.

Es ist ein Unterschied, ob Schäden bei der Durchführung einer Studie bzw. Schäden durch Verabreichung eines Medikaments bzw. aus Maßnahmen am Körper des Probanden versichert sind. Läuft der Proband beim Wechsel von einem Untersuchungsraum in den anderen gegen eine Glaswand, so geschieht dies bei der Durchführung der Studie, er ist aber nicht versichert, wenn sein Unfall weder auf die Verabreichung eines Studienmedikaments noch auf Studienmaßnahmen an seinem Körper zurückgeführt werden kann.

Alle Argumente, durch das Gesetz sei nur die Versicherung eines engsten Kerns der Studie, nicht des studienbedingten Umfelds bezweckt, sind nicht stichhaltig. Wenn der Gesetzgeber nur die Verabreichung der Medikamente und die Maßnahmen am Körper des Probanden der Versicherungspflicht hätte unterwerfen wollen, so wäre es ihm nicht schwergefallen, dies auch in entsprechende Worte zu fassen. Der Gesetzgeber hatte auch wenig Veranlassung, von dem Schutz, den er den Parallelgruppen, den Arbeitnehmern, den Blutspendern und den Organspendern gewährt, den Probanden der Phase I nicht zuzubilligen.

Damit bleiben abweichend von dem gesetzlich geforderten Schutz Unfälle bei der Durchführung der Studie, also auch die Wegeunfälle nicht durch die Probandenversicherung gedeckt.

Soweit es um Heilbehandlungskosten aus solch einem Unfall geht, wird der Proband Deckungsschutz durch die Privatversicherung oder die Sozialversicherung haben. Sein Anspruch aber, Schadensersatz dafür gewährt zu bekommen, daß er nicht ordnungsgemäß versichert worden ist, geht auf den Versicherungsträger kraft Gesetzes über. Das ist im Falle eines Kassenpatienten in § 116 SGB X geregelt, für den Fall eines privat Versicherten in § 67 VVG. Der Prüfartz bleibt also derjenige, der letztlich für den Schaden eintreten muß, den die Versicherungen nicht tragen wollen. Mit diesem für die Prüfärzte außerordentlich gefährlichen Ergebnis kann man auf die Dauer nicht leben. Es muß erreicht werden, daß die Versicherungen nach den gesetzlichen Anforderungen versichern oder daß der Gesetzgeber die Anforderungen an den Versicherungsschutz für die Probanden zurücknimmt.

Zwischenzeitlich kann das Risiko durch den Abschluß von Wegeversicherungen gemildert werden. Leider ist das Verständnis dafür noch sehr gering. Die Ethikkommissionen, die für studienbedingte Wege den Abschluß von Wegeversicherungen fordern, können starken Anfeindungen ausgesetzt sein. Dabei wird argumentiert, andere Kommissionen erachteten die Probandenversicherungen für ausreichend. Umso wichtiger ist es, für diese Problematik eine einheitliche Linie zu finden.

Soweit die Versicherungen nach § 3 Abs. 3 der Geschäftsbedingungen ausdrücklich Genschäden aus dem Versicherungsschutz herausnehmen, ist es im selben Sinne wieder die logische Konsequenz, daß die Prüfarzte für das Risiko einstehen müssen, das die Versicherungen scheuen. Der Einwand des Prüfarztes, es gebe auf dem deutschen Markt keinen Versicherer, der eventuelle Genschäden mitversichere, wird ihm im Schadensersatzprozess nicht helfen. Er wird die zynische Antwort erhalten, daß die Studie ohne den gesetzlich geforderten Schutz auch hätte unterbleiben können.

Ob die Haftpflicht des Arztes eintritt, ist sehr zweifelhaft. Zumindest sollte er die Problematik mit seiner Haftpflichtversicherung nach § 23 VVG unter dem Gesichtspunkt der Gefahrerhöhung absprechen.

Sehr unbefriedigend ist auch die auf drei oder fünf Jahre nach Studienende begrenzte Haftungsfrist, die in § 4 Abs. 3 der Geschäftsbedingungen geregelt ist. Damit bleiben Spätschäden, die nach Ablauf der Frist hervortreten, ohne Versicherungsschutz. Diese Haftungsbegrenzung zeigt sehr deutlich, daß der Gesetzgeber zu einer Lösung berufen ist. Denn es ist nicht vorstellbar, daß die Versicherungen jemals bereit sein könnten, mit einer einmaligen Prämie auf unabsehbare Zeit für ein Risiko einzustehen. Die Lösung liegt darin, daß ein Fond geschaffen werden muß, der für Spätschäden und andere nicht versicherbare Schäden aufkommt.

Bevor ich auf Studien an kranken Personen eingehe, sei ein kurzer Blick auf § 42 Satz 2 AMG erlaubt. In § 40 AMG ist von der klinischen Prüfung eines Arzneimittels die Rede, ohne daß zwischen zugelassenen oder nicht zugelassenen Arzneimitteln unterschieden wird. Daß auch Studien mit zugelassenen Arzneimitteln der Versicherungspflicht unterliegen, wird in § 42 Satz 2 AMG dadurch unterstrichen, daß für derartige Studien nur § 40 Abs. 1 Nr. 5 und 6 AMG nicht gelten sollen, d.h. lediglich die Vorlage bestimmter Unterlagen zur pharmakologisch-toxikologischen Prüfung ist entbehrlich. Damit hat der Gesetzgeber das Feld der zu versichernden Studien sehr weit gezogen, d.h. generell auch auf Studien mit zugelassenen Arzneimitteln ausgedehnt. Hierzu möchte ich erwähnen, daß ich zu dieser Auffassung gelegentlich Widerspruch erfahren habe. So ist mir entgegengehalten worden, aus einer Klammerdefinition in § 22 Abs. 2 Nr. 3 AMG sei herzuleiten, daß die §§ 40 ff AMG nur im Verfahren auf Zulassung eines neuen Arzneimittels anzuwenden seien. Solche mit weitreichenden Folgen belegten Unsicherheiten in der Gesetzesauslegung müssen zügig überwunden werden. Hierzu empfehle ich, von zentraler Stelle aus eine schriftliche Umfrag bei den Ethikkommissionen durchzuführen, um auf das Problem aufmerksam zu machen und letztlich zu einer möglichst einheitlichen Auffassung zu gelangen.

Nun zu den Studien an Personen, die an einer Krankheit leiden, zu deren Behebung das Arzneimittel angewendet werden soll: Die öffentlich-rechtliche Regelung hierzu liegt in § 41 AMG, durch den weitgehend, insbesondere auch zu den Versicherungsanforderungen auf die Probandenregelung in § 40 AMG zurückverwiesen wird. In § 41 AMG ist sehr zutreffend nicht von Patienten die Rede, denn ob es sich um Probanden oder um Patienten oder beides handelt, muß wiederum nach dem Zivilrecht geklärt werden.

In der tagtäglichen Praxis der Ethikkommissionen kommen uns regelmäßig reine Probandenstudien an Kranken unter die Augen, die sich dann zivilrechtlich auch nur im Randbereich von Studien an gesunden Probanden unterscheiden. Zu denken ist z.B. an Studien, zu denen Diabetiker angeworben werden, die nach einer Auswaschphase randomisiert und möglicherweise doppelt verblindet mit zwei verschiedenen Wirkstoffen, dem noch zu testenden Insulin und einem herkömmlichen Insulin versorgt werden, um nachträglich, u.U. nach einem Cross-over wieder auf ihr ursprüngliches Insulin eingestellt zu werden. Der Unterschied zu Probandenstudien an Gesunden liegt bei solchen Studien lediglich darin, daß die betreffenden Personen nicht einen gesunden sondern einen kranken

Körper zur Verfügung stellen. Es ist ein reines Probandenvertragsverhältnis mit dem im Vergleich zum Behandlungsvertrag typischen Rollentausch.

Der gesamte Vorgang läuft auch bei Kassenpatienten rein zivilrechtlich ab. Ein Honoraranspruch für den Arzt, der nicht behandelt, ist nicht denkbar. Schon im Grenzbereich, nämlich beim Screening, das in allen Fällen im Rahmen einer Behandlung nicht indiziert wäre und damit Schadensersatzansprüche auslösen kann, muß der Arzt Wert darauf legen, daß alle Voraussetzungen für die Rechtmäßigkeit der Studie gegeben sind, daß also insbesondere schon das Einverständnis des Probanden gegeben ist und eine Versicherung zu seinen Gunsten besteht.

In besonders zahlreichen Fällen begegnen uns Mischsituationen, bei denen Arzneimittelstudien mit einer ärztlichen Behandlung verbunden sind. Ich nehme als Beispiel einen Fall, bei dem im Zusammenhang mit einer Hüftoperation postoperativ eine neue Schmerztherapie mit Arzneimitteln erprobt werden soll. Da für die Behandlung ein anderes Recht gilt als für die Studie, sind verschiedene Lösungsformen zu durchdenken:

Es ist nicht möglich das Vertragsverhältnis einheitlich als Behandlungsvertrag zu werten. Das würde nämlich bedeuten, daß dem mit deutlichen Elementen einer Arzneimittelstudie versorgten Patienten der besondere Schutz des § 41 AMG versagt bliebe. Auch ist aus § 41 AMG herzuleiten, daß jede Form einer Arzneimittelstudie, auch wenn sie im Zusammenhang mit einer Behandlung abläuft, den Regeln dieser Norm unterworfen ist, so daß insbesondere also auch eine Probandenversicherung bestehen muß.

Zu sehr wenig brauchbaren Ergebnissen gelangt man auch, wenn man den gesamten Vorgang einer Studie zuordnete. Die Folge wäre, daß der Chirurg um sein Honorar und das Krankenhaus um die Pflegekosten gebracht würde. Zudem müßte der gesamte Vorgang einschließlich der Operation durch eine Probandenversicherung geschützt werden.

Brauchbar ist nur die dritte Lösung, nämlich die, daß innerhalb des Gesamtgeschehens die Behandlungs- und die Studienelemente sorgfältig voneinander getrennt werden, und zwar nach ihren zivilrechtlichen Elementen. Diese lassen recht trennscharf erkennen, inwieweit sich der Arzt in einer Heilbehandlung um den Patienten bemüht und in welchen Teilen seines Vorgehens der Betroffene sich ihm als Proband zur Verfügung stellt.

Konkret könnte dies bei dem Fallbeispiel so aussehen, daß der Arzt zunächst in der Diagnostik im Behandlungsvertrag tätig ist. Erfordert die Frage, ob der Patient für die Studie in Betracht kommt, ein Screening mit besonderen invasiven Maßnahmen, so ist dies immer schon ein Studienelement, weil der Arzt den Patienten in diesem Punkt für seine Studie in Anspruch nehmen will. Das ist sehr lästig, weil jetzt alle Voraussetzungen für die Teilnahme des Patienten an der Studie einschließlich der Versicherung geschaffen sein müssen, obgleich es sich herausstellen kann, daß der Patient für die Studie nicht in Betracht kommt. Es fehlen Versicherungsangebote für die nur am Screening teilnehmenden Personen.

Wird der Patient in die Studie aufgenommen, so können sehr wahrscheinlich die präoperativen Maßnahmen und die Operation dem Behandlungsvertrag zugeordnet werden.

Sobald die Schmerztherapie einsetzt, wird man im Falle einer randomisierten aber im übrigen unverblindeten Studie feststellen können, daß der auf dem Ast der Standardtherapie behandelte Patient durch die Studie als solche nicht betroffen ist. Erst wenn er später in eine postoperative

studienbedingte Diagnostik einbezogen werden soll, müsste dies wieder der Studie zugeordnet werden. Auch hier fehlen Versicherungsangebote für Personen, die als Studienteilnehmer nur nach dem Standard behandelt werden.

Der mit dem Studienpräparat versorgte Operierte ist in der Schmerztherapie Proband, der dem Arzt seinen durch die Operation mit Schmerzen belasteten Körper dazu zur Verfügung stellt, ihn abweichend von einer etablierten Standardmedizin zu behandeln. Alle mit der Schmerztherapie im Zusammenhang stehenden Aufwendungen und Kosten können nicht einer Behandlung, sondern nur der Studie zugeordnet werden. Es ist vertragsrechtlich auch nicht denkbar, ihn mit „Ohnehinkosten“, mit Kosten also, die auf jeden Fall angefallen wären, zu belasten, etwa unter dem Gesichtspunkt, daß auf jeden Fall eine Schmerztherapie erforderlich war. Entscheidend ist, daß der Betroffene in dem Segment Schmerztherapie eben nicht in einem Behandlungsvertrag, sondern in einem Probandenvertrag versorgt wird. Entsprechend dem Probandenstatus muß die Probandenversicherung, die schon für das Screening galt, wieder mit dem Beginn der Schmerztherapie einsetzen.

Bei dem Betroffenen laufen jetzt allerdings die Wundversorgung und andere notwendige ärztliche und pflegerische Maßnahmen zu der Studie zur Schmerztherapie parallel. Was diese Bereiche angeht, so sind sie zwar Voraussetzung der Studie, jedoch nicht deren Bestandteil. Kommt es also bei der Wundversorgung zu Komplikationen, so spricht nichts dagegen, diese dem Behandlungsvertrag zuzuordnen. Komplikationen bei der Schmerztherapie, welche Ursache sie auch immer haben, bleiben hingegen Teil der Studie, dies insbesondere auch dann, wenn sie in die Behandlungsbereiche hineinwirken.

Erst wenn man den Behandlungsbereich und den Studienbereich auf der Kostenseite ganz perfekt abgrenzen will, wird es schwierig. Betrachtet man z.B. das Honorar für Arztvisiten am Krankenbett, so müsste folgerichtig ein Teil der Visite dem Behandlungsvertrag, ein anderer dem Probandenvertrag zugeordnet werden. Auch das läßt sich praktisch verwirklichen, und zwar indem man die Abläufe im Studiendesign vorausschauend festlegt und dann im Probandenvertrag offen anspricht und regelt. Geht es nicht um Privat- sondern um Kassenpatienten, so sind auch die Kassen einzubeziehen.

Es ist nicht Sinn dieses Vortrags, auf Einzelheiten der Abrechnung einzugehen. Wesentlich ist insoweit letztlich nur die Feststellung, daß auch bei parallel verlaufenden Behandlungs- und Probandenverträgen eine Trennung möglich ist. Diese Trennung ist wiederum wichtig für die weitere Feststellung, daß nur der somit abtrennbare, dem Probandenvertrag unterliegende Teil des Gesamtgeschehens, in dem geschilderten Fall die Schmerztherapie, zu versichern ist, nicht die Operation, die postoperative Wundbehandlung und die allgemeine Pflege. Es dürfte auch verständlich sein, daß für den Betroffenen, der wegen seiner Hüftoperation zu Krankenhaus kommt und dieses wieder verlässt, aus Anlaß der Teilnahme an der Schmerztherapie keine Wegeversicherung abzuschließen ist, es sei denn, er wird nach dem Studienplan zu besonderen Terminen einbestellt.

Interessant ist ein Blick auf die Therapieoptimierung. Bei schweren Krankheiten, die noch weitgehend der medizinischen Forschung bedürfen, gehört es zur wissenschaftlichen Praxis, in oft international durchgeführten Studien bestimmte Therapievarianten randomisiert zu erproben, um in kleinen Schritten vorgehend die Möglichkeiten der Therapie längerfristig zu verbessern. Zu dem zuvor geschilderten Fall der Erprobung einer neuen Schmerztherapie besteht der Unterschied, daß es eine weitgehend zufriedenstellende Standardtherapie noch nicht gibt und daß es bei dem

Betroffenen um eine bedrohliche Lebenslage geht. In dieser Situation kann eine nach wissenschaftlichen Maßstäben gerechtfertigte probeweise Anwendung einer neuen Arzneimittelformulierung in der auf eine einzelne Person zugeschnittenen Therapie als Heilversuch gewertet werden. Das wäre eindeutig eine ärztliche Behandlung, die den Behandlungsvertrag nicht sprengt, bei der insbesondere der Patient nicht in die Rolle eines Probanden mit den beschriebenen vertauschten Rollen des Dienstleisters und des Dienstleistungsempfängers gerät.

Wird die Therapie in der Studie bei einer Vielzahl von Patienten angewendet, sei es auch randomisiert, so fällt es u. U. schwer, die Vertragsverhältnisse des einzelnen Kranken zu seinem Arzt dann anders zu sehen. Ganz eindeutig fehlt bei dem Aidskranken, der mit den Ärzten seine Hoffnungen in eine neue Therapie setzt, die Vorstellung, dem Arzt einen Dienst zu leisten. Auch sehe ich keinen Grund, dem Arzt die Rolle eines Dienstleistungsempfängers zuzuschreiben.

Daraus wäre bei derartigen Gegebenheiten mangels eines Aufopferungspotentials des Patienten aus dem Vertragsrecht die Forderung nach einer Probandenversicherung nicht mehr abzuleiten.

Dennoch unterfallen derartige Studien nach § 41 AMG der Versicherungspflicht. Wenn man sich fragt, welche speziellen, vom Normfall einer ärztlichen Behandlung abweichenden Risiken überhaupt bestehen, auf die sich der Versicherungsschutz erstrecken könnte, so bleibt bei der Anwendung nicht zugelassener oder zulassungsfern verwendeter Arzneimittel der Ausgleich dafür, daß die Gefährdungshaftung des Arzneimittelherstellers nach § 84 AMG und die Deckungsvorsorge nach § 94 AMG nicht greifen.

Auf diesem Hintergrund ist es allerdings nicht zu verstehen, daß die Kosten einer Probandenversicherung bei Therapieoptimierungsstudien bislang nicht dem geringen Versicherungsrisiko angepasst sind.

Zusammenfassend kann folgendes festgestellt werden:

Das Versicherungsmodell ist eine vom Ansatz her brauchbare Lösung zum Schutz des Probanden. Da es den Probanden besser schützt als die forschungsfeindliche Gefährdungshaftung, sollten die Überlegungen zum Schutz von Probanden in noch nicht geregelten Segmenten auf eine entsprechende Lösung hinauslaufen.

Das Versicherungsmodell hat allerdings in seiner Ausformung noch Mängel, die in erster Linie den forschenden Arzt mit hohen Risiken belasten, soweit die auf dem Markt angebotenen Versicherungen nicht den gesetzlichen Anforderungen entsprechen. Hier müssen sich der Gesetzgeber und die Versicherungswirtschaft aufeinander zu bewegen.

Trennt man bei einer Studie die Behandlungs- und Probandenelemente nach ihrer zivilrechtlichen Charakteristik, so lassen sich die zu versichernden Anteile – im übrigen auch die auf die Studie entfallenden Kosten – analysieren, was besonders bei Therapieoptimierungsstudien zu günstigeren Versicherungsprämien führen müsste.

Herr Kratz beschließt seinen Vortrag mit einem Appell an die Bundesregierung und die Versicherungswirtschaft die noch bestehenden Lücken im Versicherungssystem, wie im Vortrag dargelegt, zu schließen und bei der Novellierung des Arzneimittelgesetzes dies zu berücksichtigen. Die sehr schwierige Frage der Versicherung bei doppelblinden Studien kann jedoch noch nicht mit Aussicht auf Erfolg gelöst werden. Hier sind noch Diskussionen

erforderlich. Es ist auch wichtig noch einmal hervorzuheben, dass bei Spätschäden nach Studien (15-30 Jahre und mehr) keine Versicherungsregelung existiert und dass die Haftungsfrage letztlich auf den Arzt zurückfällt. Der Arbeitskreis hält es für nicht hinnehmbar, dass bei noch offenen Versicherungsfragen regelhaft der Arzt in Haft genommen werden kann. Diese Frage ist jedoch sehr schwierig zu regeln, da Bundes- und Länderrecht kollidieren und komplizierte Grundsatzfragen gelöst werden müssten. Zur Frage der Wegeunfallversicherung bei Studien nach dem AMG, MPG oder auch sonstiger Art liegen ebenfalls komplizierte Verhältnisse vor. Der Vortragende rät, dass die Wegeversicherung insgesamt wegfallen müsse. Z. B. bei Therapieoptimierungsstudien müsse diese (?) das Risiko von der Krankenversicherung mitgetragen werden. Letztlich verbleibt das Risiko beim Arzt, wenn die Versicherungen nicht eintreten. Es ist zu berücksichtigen, dass Menschen, die sich der Wissenschaft zur Verfügung stellen, dafür Anerkennung und Schutz genießen müssen und dass derjenige, der diese Arbeiten letztlich ausführt, nicht immer schlussendlich verantwortlich gemacht werden kann. Mit diesem Fragenkomplex wird der Arbeitskreis und dessen Arbeitsgruppe Versicherungsfragen sich noch befassen müssen.

TOP 3

Versicherung von Studien, die nicht dem AMG bzw. dem MPG unterliegen - Diskussion u. Verabschiedung einer Empfehlung Prof. Rittner, Mainz

Prof. Rittner, Vorsitzender der Arbeitsgruppe Versicherungsfragen, berichtet zunächst über das Ergebnis seiner Umfrage zur Art und Häufigkeit von Studien, die nicht unter das AMG bzw. das MPG fallen, aber von den Ethik-Kommissionen beraten werden. Danach beträgt der Anteil solcher Studien im Durchschnitt bei unseren Mitgliedskommissionen 15 %. Die Schwankungen sind jedoch erheblich. Er berichtet sodann über die Beratungen der Arbeitsgruppe, die ihren Empfehlungen zugrunde liegen:

<p>ZUR VERBESSERUNG DES PROBANDENSCHUTZES IN DER EXPERIMENTELLEN FORSCHUNG AM MENSCHEN</p> <p>Beschlussempfehlungen der Arbeitsgruppe Versicherungsfragen</p> <p>20. Jahresversammlung des Arbeitskreises der medizinischen Ethikkommissionen am 23.11. 02 in Köln</p> <p>Prof. Dr.med. Ch.Rittner Vorsitzender der Arbeitsgruppe</p>	<p>Versicherungspflicht nach § 20 MPG n.F.</p> <ul style="list-style-type: none"> • (3) Die Versicherung nach Absatz 1 Nr. 9 muss zugunsten der von der klinischen Prüfung betroffenen Person bei einem in Deutschland zum Geschäftsbetrieb befugten Versicherer genommen werden. Ihr Umfang muss in einem angemessenen Verhältnis zu den mit der klinischen Prüfung verbundenen Risiken stehen und auf der Grundlage der Risikoabschätzung so festgelegt werden, dass für den Fall des Todes oder der dauernden Erwerbsunfähigkeit einer von der klinischen Prüfung betroffenen Person mindestens 500 000 Euro zur Verfügung stehen...
---	---

§ 23 MPG n.F. Ausnahmen zur klinischen Prüfung

- Die Bestimmungen der §§ 20 und 21 finden keine Anwendung, wenn eine klinische Prüfung mit Medizinprodukten durchgeführt wird, die nach den §§ 6 und 10 die CE-Kennzeichnung tragen dürfen, es sei denn, diese Prüfung hat eine **andere Zweckbestimmung** des Medizinproduktes zum Inhalt oder es werden zusätzlich **invasive oder andere belastende Untersuchungen** durchgeführt.

Fallkategorien der Nicht-AMG/MPG- Forschung in Deutschland, Teil 1

- 1. Studien mit Anwendung bestimmter (ausschließlich gentechnisch veränderter) Produkte am Menschen
- 1.1 Spezielle Nahrungsmittel: Diätetika, Babynahrung, Nahrungsergänzungstoffe
- 1.2 Spezielle Genussmittel, z.B. Alkoholika
- 1.3 Haut-/Schleimhaut- Desinfektionsmittel
- 1.4 Hautpflegemittel und andere Kosmetika
- 1.5 Andere Produkte zur Gesundheitsvorsorge
- (in der überwiegenden Mehrzahl ohne besondere Risiken oder Belastungen für die Probanden/Patienten)

Fallkategorien der Nicht-AMG/MPG-Forschung Teil 2

- 2. Studien zur Evaluierung bestimmter diagnostischer und therapeutischer Verfahren ohne Anwendung bestimmter Materialien
- 2.1 körperlich belastend, aber nicht invasiv (z.B. Ergometrie bei Risikopopulationen)
- 2.2 Invasiv, z.B. Punktionen mit und ohne Biopsie, Endoskopie, Operationstechniken
- 2.3 Psychotherapieverfahren (z.B. bei PTBS)
- (z.T. mit, z.T. ohne Probandenversicherung durchgeführt)

Fallkategorien der Nicht-AMG/MPG-Forschung Teil 3

- 3. Grundlagenforschung
- 3.1 Körperliche Belastbarkeit unter physiologischen und unphysiologischen Bedingungen, z.B. durch bestimmte Sportarten, Weltraumforschung
- 3.2 Psychische Belastbarkeit, z.B. bei Entscheidungskonflikten, unter Simulation von Gefahrensituationen (Angst, Schreck, Trauma)
- 3.3 Eignung für bestimmte Anforderungen durch moderne Technik
- 3.3.1 Einwirkung physikalischer Kräfte (Licht, Strahlung, mechanische Beanspruchung)
- 3.3.2 Einwirkung von Chemikalien/Arzneimitteln

Umfrage des Vorstandes zur Versicherung von Forschungsvorhaben im Jahre 2001, die nicht dem AMG/MPG unterliegen

- Die Anfrage lautete:
- 1.) Gesamtzahl der beratenen Forschungsprojekte (in 2001)
- 2.) Zahl der Projekte, die nicht gemäß AMG oder MPG versicherungspflichtig waren, für die die Ethikkommission aber den Abschluss einer Versicherung empfohlen hat
- 3.) Ergebnis
- - Zahl der **mit** Abschluss der empfohlenen Versicherung durchgeführten Forschungsvorhaben
- - Zahl der **ohne** die empfohlene Versicherung durchgeführten Forschungsvorhaben
- - Zahl der **unterlassenen** Forschungsvorhaben
- -

Ergebnisse der Umfrage unter den medizinischen Ethikkommissionen in 2002

- 1) Geantwortet haben fristgemäß **26** Kommissionen
- 2) Im Jahre 2001 wurden insgesamt ca. **4300** Studien beraten
- 3) Davon Nicht-AMG/MPG-Studien ca. **600** Vorhaben
- 4) In ca. **100** Studien wurde seitens der EK der Abschluss einer Probanden/Patienten-Versicherung für erforderlich gehalten
- 5) In ca. **150** Vorhaben wurde ein Abschluss empfohlen
- 6) Ob die Antragsteller dieser Empfehlung gefolgt sind, oder die Vorhaben nicht durchgeführt wurden, kann nicht festgestellt werden.

<p>Aufgliederung der Nicht-AMG/MPG-Studien, die von der EK der LÄK Rheinland-Pfalz in 2001 beraten wurden</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1) Die Gesamtzahl betrug 65 Studien aus n= 427 Vorhaben (= 15,2 %). Beachte: Diese Kommission ist sowohl für die Anträge aus dem Klinikum Mainz und den Akademischen Lehrkrankenhäusern als auch für die Beratung der Kammermitglieder zuständig! • 2) Hiervon wurden 6 Vorhaben unter Hinweis auf eine abgeschlossene Probandenversicherung beantragt • 3) In 10 Vorhaben hat die Kommission zusätzlich den Abschluss einer Probandenversicherung empfohlen • 4) In 49 Vorhaben (75,4%) wurde eine Versicherung als nicht erforderlich angesehen. 	<p>Empfehlung des Abschlusses einer Wegeversicherung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Vorhaben mit studienbedingten Fahrten der Patienten/ Probanden zum Studienort empfiehlt der Arbeitskreis medizinischer Ethik-Kommissionen unabhängig von dem Erfordernis einer Probandenversicherung den Abschluss einer Unfallversicherung. •
--	---

<p>Aufgliederung der Nicht-AMG/MPG-Vorhaben der EK der LÄK RPL in 2001 gemäß dem Walter-Sack-Katalog</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die 16 Vorhaben mit freiwillig abgeschlossener Probandenversicherung bzw. von der Kommission empfohlenem Versicherungsabschluss gliedern sich wie folgt auf: • Zu 2.1: Körperlich belastend, aber nicht invasiv: vier Vorhaben; • Zu 2.2: Invasive Verfahren: vier Vorhaben; • Zu 3.1: Körperliche phys. und unphys. Belastungen:drei Verfahren. • Zu 3.3: Eignung für bestimmte Techniken: ein Verfahren; • Grauzone:Prüfung nach AtomG, mit Btm,bei Kindernvier • 	<p>Fallbeispiele der experimentellen Forschung am Menschen: Teil 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zu 2.1: Körperlich belastende, nicht invasive Verfahren: • Nr. 3155: Untersuchung von Patienten und Probanden mit MRT zur Analyse der Ventilations- und Perfusionsverhältnisse der Lunge durch Einatmung von Schwefelhexafluorid-Gas; • Nr. 3162: PET-Untersuchungen zur zentralen Repräsentation oberflächlich-epikritischer i.Vgl. zu protopathischen Schmerzen: Placebo vs. 2 Verum-Schmerzgruppen;
---	---

<p>Fallbeispiele der experimentellen Forschung am Menschen: Teil 2</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zu 2.2: Invasive Verfahren: • Nr. 3087: Klinische, epidemiologische, endoskopische Erfassung aller Patienten mit oesophagealer Refluxkrankheit, Durchführung von Endoskopien und Biopsien z.T. (nur) zu Studienzwecken; • Nr. 3161: Untersuchungen zu peripher-neuronalen Mechanismen der Schweißdrüsenregulation, u.a. durch Sudometrie, Laser-Doppler-Sonographie, kutaner Mikrodialyse und Stromreizung nach Botulinumtoxin A-Injektionen mit steigender Dosierung., sofern nicht AMG • Nr. 2802: In-vivo-Messung der Wirbelsäulenbeweglichkeit 	<p>Fallbeispiele der experimentellen Forschung am Menschen: Teil 3</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3. Grundlagenforschung • 3.1 Körperliche Belastbarkeit unter phys. und unphysiologischen Bedingungen • Nr. 3160: Zur gezielten Therapie neuropathischer Schmerzen bei Tumorschmerzkrankungen opiatpflichtiger Patienten, Prüfung der Temperaturempfindung und der mechanischen Hyperalgesie; • Nr. 3311: Diagnostik, Pathophysiologie und Therapie neurogener Dyphagien: Dosierung verschiedener Testsubstanzen außerhalb zugelassener Indikation, Aufzeichnung eines Mundbodenelektromyogramms.
--	--

<p>Fallbeispiele der exp. Forschung Teil 4</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3.3.2 Einwirkung von Chemikalien/Arzneimitteln • Nr. 837.134.02(3352): Einmalige Bolusgabe von 5000I.E. Heparin zur Ungerinnbarmachung des Blutes zur verbesserten Zellisolierung und Enzymmessung in einer Typ 2 Diabetes - Familienstudie 	<p>Vorschlag zur Versicherungspflicht bei experimentellen Forschungsvorhaben</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Versicherungsgruppe des Arbeitskreises der medizinischen Ethikkommissionen schlägt dem AK vor, sich zur Unterscheidung zwischen versicherungspflichtiger und nicht versicherungspflichtiger Forschung an § 23 MPG zu orientieren. Hiernach sind Forschungen mit zugelassenen Medizinprodukten versicherungsfrei, es sei denn, dass sie mit invasiven Verfahren durchgeführt werden und/oder mit erheblichen Belastungen verbunden ist. Vor Beginn eines Versuchs am Menschen muss sich die Ärztin/der Arzt von der zuständigen Ethikkommission beraten lassen (§ 15 MBO).
---	---

Beschluss der 66. Sitzung der Arbeitsgruppe
„Berufe des Gesundheitswesens“

- „Um eine rechtlich eindeutige Handhabung zu erzielen, wird es sinnvoll und notwendig sein, in die jeweiligen **Berufsordnungen der Landeskammern** entsprechende **versicherungsrechtlich verpflichtende Regelungen** aufzunehmen, die eindeutige Klarheit bringen. Eine Änderung der Heilberufsgesetze (Kammergesetze) der Länder erscheint nicht der richtige Weg.
- Die Arbeitsgruppe ist der überwiegenden Auffassung, die Gesamthemataik zunächst mit den Vorsitzenden der Ethik-Kommissionen näher zu erörtern, bevor sich nach erneuter Beratung in der Arbeitsgruppe (Herbstsitzung) die AOLG dieses Themas annimmt.“ (Termin: 26.11.02)

Beschlussempfehlung für die
20. Jahresversammlung des AK der EK

- Ist ein Forschungsvorhaben, das weder dem AMG noch dem MPG oder vergleichbaren Rechtsvorschriften unterliegt, durch Anwendung invasiver oder anderer belastender Verfahren **mit nicht geringen Risiken für den Probanden** verbunden, soll die EK in ihrem Votum nach § 15 MBO den Abschluss einer Probandenversicherung empfehlen, die auch verschuldensunabhängig für Schäden eintritt.

Entwurf eines Formblattes zur prospektiven
Erfassung von Nicht-AMG/MPG-
Forschungsvorhaben im Jahre 2003

1. Ethikkommission 2. Bearbeitungsnummer
3. Einordnung der Studie (s. Anlage)
4. Legende (max. 1 DIN A4-Seite)
5. Votum der EK mit oder ohne Versicherungsempfehlung
6. Versicherungsabschluss (Police)
7. Bericht über den erfolgreichen/erfolglosen Abschluss
8. Evtl. Angabe von Gründen für den Abbruch der Studie
9. Zahl/Art der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse
10. Abschließende Bewertung durch die Ethikkommission

Aus der Diskussion ist festzuhalten: Die Empfehlung zum Abschluss einer Wegeversicherung soll auf Grund der in der Sitzung vorgetragenen Bedenken in den Kommissionen nochmals diskutiert werden, bevor eine Beschlussfassung möglich ist.

Beschluss:

Die Versammlung nimmt die Empfehlung zum Abschluss einer Probandenversicherung

Beschlussempfehlung für die
20. Jahresversammlung des AK der EK

- Ist ein Forschungsvorhaben, das weder dem AMG noch dem MPG oder vergleichbaren Rechtsvorschriften unterliegt, durch Anwendung invasiver oder anderer belastender Verfahren **mit nicht geringen Risiken für den Probanden** verbunden, soll die EK in ihrem Votum nach § 15 MBO den Abschluss einer Probandenversicherung empfehlen, die auch verschuldensunabhängig für Schäden eintritt.

zustimmend zur Kenntnis mit der Maßgabe, dass die Dekanate und klinischen Vorstände informiert und bezüglich der örtlichen Versicherungsmöglichkeiten befragt werden sollen. Zu informieren sind die zuständigen Bundes- und Landesministerien sowie die DFG und die großen Stiftungen. Bei der Entscheidung, ob eine Empfehlung zum Abschluss einer Versicherung

ausgesprochen wird, sollen die von der Arbeitsgruppe unter Federführung von Frau Prof. Walter-Sack erarbeiteten Fallkategorien Teile 1 – 3 herangezogen werden.

Eine formale weitere Beschlussfassung wird bei der 21. Jahresversammlung erfolgen nach Abschluss dieser Konsultationen.

Die Kommission Versicherungsfragen möge die Frage nach der Wegeversicherung nochmals besprechen nach neuerliche Rückfrage bei der DFG und den großen Stiftungen. Dabei bleibt die Frage, ob separate Versicherungen dieser Art von der Versicherungswirtschaft angeboten werden können und überhaupt werden offen.

TOP 4: Richtlinie "GCP" (2001/20EG)

-Stand der Novellierung des Arzneimittelgesetzes H.-P. Hofmann, Bonn

Ministerialrat H.-P. Hofmann, Bonn, berichtet, dass ein Referentenentwurf noch nicht vorliege.

12. Gesetz zur Änderung des AMG -Stand der Arbeiten

Es handelt sich jetzt um das 12. Änderungsgesetz, weil das 11. Änderungsgesetz vom 21. 8. 2002 mit überwiegend tierarzneimittelrechtlichen Regelungen noch zu Ende der 14. Legislaturperiode verabschiedet wurde und in Kraft getreten ist.

Es liegt noch kein Referentenentwurf vor, weil zwischenzeitlich prioritär Arzneimittelvorschriften im Sozialrecht erarbeitet werden mussten.

zum Inhalt des 12. Gesetzes zur Änderung des AMG

Rolle der Ethik-Kommission

Die Notwendigkeit eines zustimmenden Votums, das auch nicht durch Entscheidung einer Verwaltungsbehörde geändert oder ersetzt werden kann, führt dazu, dass sich die Aufgabe und Stellung der Ethik-Kommission ändern. Die notwendige Rechtsaufsicht ist dann von einer staatlichen Stelle wahrzunehmen

Mit dieser Ausgangslage sind Konsequenzen verbunden, insbesondere geht es um die isolierte gerichtliche Überprüfbarkeit einer Stellungnahme der Ethik-Kommission, die einigen nicht unproblematisch erscheint. Ich nehme hier nicht zu der Frage Stellung, ob dies bereits nach derzeit geltendem Recht der Fall ist.

Es wurde deshalb eingehend geprüft, ob ein zweistufiges Verwaltungsverfahren installiert werden kann, bei dem die Stellungnahme der Ethik-Kommission eingeht in die Entscheidung der Verwaltungsbehörde, mit der Folge dass auch die gerichtliche Überprüfung sich auf die gesamte Entscheidung beziehen und eine isolierte Anfechtung der Stellungnahme der Ethik-Kommission ausgeschlossen werden könnte.

Eine solche Lösung wurde von verschiedener Seite vorgeschlagen und befürwortet; sie wird sich jedoch in der bislang vorgesehenen Behördenstruktur nicht realisieren lassen. Ist zuständige Behörde für die (implizite oder explizite) Genehmigung der klinischen Prüfung die zuständige Bundesoberbehörde (BfArM oder PEI) und bleiben die Ethik-Kommissionen Stellen /Einrichtungen der Länder, so würde eine solches zweistufiges Verwaltungsverfahren mit dem Verbot der Mischverwaltung kollidieren, weil in dieser Konstellation die Entscheidung einer Behörde des Bundes von der Entscheidung einer Landesbehörde abhängig wäre. Die theoretischen Alternativen, die dem Verbot der Mischverwaltung Rechnung tragen würden, wären behördliche Zuständigkeit für die Entscheidung der Verwaltungsbehörde beim Land

oder organisatorische Regelung, die die Ethik-Kommissionen im Rahmen der Stellungnahmen zu klinischen Prüfungen von Arzneimitteln dem Bund zuordnet, also der Rechtsaufsicht einer Bundesbehörde unterstellt. Beides kommt aus unserer Sicht nicht in Betracht.

Eine Bemerkung zum **Arztvorbehalt**

Bekanntlich hat sich Deutschland bei den Verhandlungen über die Richtlinie im Rat für die Möglichkeit der Beibehaltung des Arztvorbehaltes für den Prüfer eingesetzt.

Um Gegebenheiten in anderen Mitgliedstaaten zu entsprechen definiert die Richtlinie aber als **Prüfer** den Arzt oder eine andere Person, die einen Beruf ausübt, der aufgrund seiner wissenschaftlichen Anforderungen und seiner Bedeutung in der Patientenbetreuung für die Durchführung von Forschungen qualifiziert ist. Diese gemeinschaftsrechtlich verbindliche Definition soll so in das Gesetz übernommen werden.

Zum Schluss noch eine Bemerkung zu den Frage zu **Kinderarzneimitteln**

Inzwischen ist beim BfArM eine Kommission für Kinderarzneimittel eingerichtet worden, die ihre Arbeit aufgenommen hat.

Im 12. Gesetz zur Änderung des AMG soll zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit für Kinder und Jugendliche diese Kommission jetzt unter Beschreibung ihrer Aufgaben und Befugnisse gesetzlich verankert werden:

Sie soll zur Vorbereitung der Entscheidung über den Antrag auf Zulassung eines Arzneimittels, das auch zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen bestimmt ist oder bei dem eine solche Anwendung in Betracht kommen kann, von der zuständigen Bundesoberbehörde beteiligt werden. Soweit die Bundesoberbehörde bei der Zulassungsentscheidung die Stellungnahme der Kommission nicht berücksichtigt, hat sie dies zu begründen.

Die Kommission kann ferner zu Arzneimitteln, die nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen zugelassen sind, den anerkannten Stand der Wissenschaft dafür feststellen, unter welchen Voraussetzungen diese Arzneimittel bei Kindern- und Jugendlichen angewendet werden können.

In der Diskussion wird deutlich, dass das 2-stufige Verfahren mit der Übernahme des zwingend vorgeschriebenen Votums der zuständigen Ethik-Kommission in die Entscheidung der oberen Bundesbehörde, wie z. B. von der Bundesärztekammer angeregt, nicht zu realisieren sei, da es gegen das Verbot der Mischverwaltung verstößt. Denn die Ethik-Kommissionen sind den Ländern zugeordnet, die Oberbehörde hingegen ist eine Bundeseinrichtung. Ferner ist hervorzuheben, dass die Voten der Ethik-Kommissionen als Verwaltungsentscheidung betrachtet und daher gerichtlich überprüft werden können. Dabei bleibt jedoch noch offen, durch wen und wie eine solche Überprüfung erfolgen soll. Die vermutlich zuständigen Verwaltungsgerichte dürften sich wohl auf die Überprüfung von Verfahrensabläufen beschränken, ohne eine inhaltliche Überprüfung der Voten vorzunehmen. Es ist davon auszugehen, dass dies ohnehin nur in Fällen von Missbrauch erfolgen würde.

In der Frage des Arztvorbehaltes bei klinischen Studien, den Arbeitskreis und Bundesärztekammer einvernehmlich fordern, besteht eine Diskrepanz zwischen der GCP Vorgabe und der deutschen Auffassung. Wie diese Frage zu lösen ist, bleibt zunächst noch offen. Nach GCP muss der für eine Studie Verantwortliche eine Person sein, die in Forschung und der Betreuung von Patienten erfahren ist. Die Novelle muss dieser Richtlinie entsprechen, so dass als

Prüfer im Sinne der Richtlinie wahrscheinlich auch andere qualifizierte Personen, also nicht nur Ärzte, zuzulassen sind. Offen bleibt, ob als der Leiter der klinischen Prüfung ausschließlich ein Arzt tätig sein muss. Der Arbeitskreis bekräftigt seine Positionen, wonach der Prüfleiter stets ein Arzt sein.

Ministerialrat Hofmann sichert die weitere enge Zusammenarbeit mit dem Arbeitskreis zu. Der Referenten-Entwurf zum AMG wird zur Sommertagung des Arbeitskreises vorgestellt werden können.

-Management von Multizenter-Studien

Dr. Burger, München und Prof. Wessler, Mainz

<p>Management von Multicenterstudien –2001/20 EG</p> <p>Rechtliche Rahmenbedingungen Praktische Durchführung</p> <p>Rudolf Burger Ethikkommission der Bayer. Landesärztekammer Ignaz Wessler Ethikkommission der Ärztekammer Rheinland-Pfalz</p> <p style="text-align: right;">1</p>	<p>Nachdem</p> <ul style="list-style-type: none"> • sich die vorhandene kleinteilige und heterogene Landschaft der öffentlich-rechtlichen Ethikkommissionen • den Aufgaben unter den Maßgaben der EU-RL 2001/20 stellen will, insbes. <ul style="list-style-type: none"> – dem una-voce-Gebot des Art. 7 und – dem Auftrag, zur Eignung von lokalen Prüfärzten und Prüfzentren (auch außerhalb des eigenen Zuständigkeitsbereiches) Stellung zu nehmen (Art. 6 Abs. 3 d/f) <p style="text-align: right;">2</p> <p>Rudolf Burger Ignaz Wessler</p> <p style="text-align: right;">Ethikkommission der Bayer. Landesärztekammer Ethikkommission der ÄK Rheinland-Pfalz</p>
---	---

<p>bedarf es</p> <ul style="list-style-type: none"> • entsprechender Rahmenbedingungen durch den deutschen Gesetzgeber bei der Umsetzung der EU-RL, insbes. <ul style="list-style-type: none"> – „Leiter der klinischen Prüfung“ und – Monopol der ö.-r. Ethikkommissionen • der Anpassung der berufsrechtlichen Konsultationspflicht (... gilt bei den klinischen Prüfungen nach dem AMG als erfüllt, wenn eine ö.-r. EK das Vorhaben unter Beteiligung der EK der Kammer / Fakultät zustimmend bewertet hat..) <p style="text-align: right;">3</p> <p>Rudolf Burger Ignaz Wessler</p> <p style="text-align: right;">Ethikkommission der Bayer. Landesärztekammer Ethikkommission der ÄK Rheinland-Pfalz</p>	<p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> • der Schaffung eines Beratungsverfahrens, das die bisherigen mit dem Antragsteller geführten Nachberatungsverfahren internalisiert und in das bisherige Erstvotum integriert. • Zur Terminologie im weiteren: <ul style="list-style-type: none"> – „Votierende EK“ – „lokale EK“ <p style="text-align: right;">4</p> <p>Rudolf Burger Ignaz Wessler</p> <p style="text-align: right;">Ethikkommission der Bayer. Landesärztekammer Ethikkommission der ÄK Rheinland-Pfalz</p>
---	--

<p>Wenn</p> <ul style="list-style-type: none"> • die vorhandene kleinteilige und heterogene Landschaft der ö.-r. Ethikkommissionen • eine effektive interne Qualitätssicherung will und • sich nicht von der Industrie auseinanderdividieren lassen will <p style="text-align: right;">5</p> <p>Rudolf Burger Ignaz Wessler</p> <p style="text-align: right;">Ethikkommission der Bayer. Landesärztekammer Ethikkommission der ÄK Rheinland-Pfalz</p>	<p>Dann</p> <ul style="list-style-type: none"> • muß sie ein Beratungsverfahren schaffen, das das Know-how „kommissionsüberschreitend“ nutzt und akzeptiert <p style="text-align: right;">6</p> <p>Rudolf Burger Ignaz Wessler</p> <p style="text-align: right;">Ethikkommission der Bayer. Landesärztekammer Ethikkommission der ÄK Rheinland-Pfalz</p>
---	--

<p>Ohne</p> <ul style="list-style-type: none"> das vorgegebene Zeitlimit (60 Tage beim Antrag, 35 Tage beim Amendment) zu überschreiten und den administrativen Aufwand mehr als notwendig ansteigen zu lassen. 	<h3>Handlungsvorgaben</h3> <ul style="list-style-type: none"> Novellierung des AMG: Arztvorbehalt, LKP, öffentlich-rechtliche Ethik-Kommissionen (nach Landesrecht zuständig), Rechtsverordnung (z.B. Aufgabenverteilung zwischen BfArM und EK, Rechtsmittelfähigkeit nur gegen BfArM-Entscheidung, MC-Verfahrensweise, SAE-Beratung, Datenbank) ggf. Novellierung des Heilberufsgesetz/Satzung/Verfahrensweise für EK bei Ärztekammern und Med. Fakultäten: Zuständigkeit für ein bundesweit gültiges Votum bei MC-Studien (Stellungnahmeverfahren nach GCP-Richtlinie, Beibehaltung der Beratungspflicht des einzelnen Kammermitglieds, bundesweites Votum für lokalen Prüfarzt gültig, wenn die zuständige EK mitberaten konnte (praktische Konkordanz) effektive und transparente Verfahrensweise (Mitberatungsmodell) im Arbeitskreis: votierende und lokale Ethik-Kommissionen <p style="text-align: center;">Kommunikations-, Kritik-, Konsensfähigkeit</p>
---	---

<h3>Das interne Beratungsverfahren</h3> <ul style="list-style-type: none"> Läuft durch parallele Befassung in der votierenden und den lokalen EK an. Führt die (optionale) Stellungnahme der lokalen EK hinsichtlich des Vorhabens in den Entscheidungsprozess der votierenden EK ein und übernimmt die (obligate) Stellungnahme hinsichtlich „ihrer“ Prüfzentren in das Votum. 	<h3>Beratung von MC-Studien (dreistufiges Verfahren)</h3> <div style="display: flex; align-items: center; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 150px;"> <p>➤ 1. Stufe: Kommunikation Konsensfindung</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>votier. EK</p> <p>lokale EKs</p> </div> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>➤ 2. Stufe: Abschlußberatung der votierenden EK mit Erstellung des begründeten, nationalen Votums</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>➤ 3. Stufe: a) Verantwortung des Votums nach Außen und Innen b) Studienbegleitung durch votierende EK (Amendment, SAE, IB, 1 Jahres-Bericht, Informationen)</p> </div>
--	--

<div style="text-align: center;"> <h3>Antragstellung</h3> <p>LKP (eventuell mit Hilfe des Sponsors) → zuständige Ethik-Kommission = <u>votierende Ethik-Kommission</u></p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>Unterlagen (Enter/6417/01):</p> <p>Beantragung eines Votums nach AMG, Antragsformular mit EUDRACT No, I.B., Prüfplan, SOPs für AE, Amendment, Protokoll-Synopsis (Deutsch), Versicherungsnachweis, Produkthaftpflicht des Sponsors, Vereinbarungen zwischen Sponsor und Prüfstelle, studienbezogenes Werbematerial, Fragebögen, CRF, Angaben zur Qualifikation des LKP/Prüfzentrums (Mitarbeiter, Logistik), Publikationsvereinbarung, vorliegende ausländische/inländische Stellungnahmen, Liste der Prüfzentren</p> <p>Information, Einwilligungserklärung, Datenschutzerklärung</p> </div>	<div style="text-align: center;"> <h3>Parallele Einreichung bei lokalen Ethik-Kommissionen</h3> <p>Lokaler Prüfarzt (eventuell mit Hilfe des Sponsors) → jeweils zuständige lokale Ethik-Kommission</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>Unterlagen:</p> <p>Beratung (Berufsrecht), Antragsformular mit EUDRACT No, I.B., Prüfplan, Amendment, Protokoll-Synopsis (Deutsch), Vereinbarungen zwischen Sponsor und lokaler Prüfstelle, Angaben zur Qualifikation des lokalen Prüfarzt/Prüfzentrums (Mitarbeiter, Ausstattung, Aufgabenverteilung, Logistik), LKP und Liste der Prüfzentren</p> <p>Information, Einwilligungserklärung, Datenschutzerklärung</p> </div>
--	---

<p style="text-align: center;">Parallel Einreichung</p> <ul style="list-style-type: none"> ● EG Richtlinie 2001/20 <ul style="list-style-type: none"> - Erwägungsgrund 8: ... wobei nicht ausgeschlossen ist, dass die Prüfung in bestimmten Prüfzentren abgelehnt wird. - Artikel 6, Absatz 2, d,e: EK berücksichtigt... die Eignung des Prüfers und seiner Mitarbeiter, die Qualität der Einrichtung. - Artikel 7, Satz 1: Für MC-Studien .. legen die Mitgliedstaaten ein Verfahren fest, wonach für den betreffenden Mitgliedstaat ungeachtet der Anzahl der Ethik-Kommissionen eine einzige Stellungnahme abgegeben wird. ● für Sponsoren angemessen und umsetzbar 	<p>Wie kann der Aufwand in Stufe 1 begrenzt werden ?</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Versandaufwand auf Antragsteller übertragen <ul style="list-style-type: none"> – Aber: Information über weitere beteiligte EKs muß „verwaltet“ werden ● „Schweigen innerhalb von 20 Tagen nach Absendedatum der Unterlagen gilt als Zustimmung der lokalen EK “
---	--

<p style="text-align: center;">Formulärmäßige Information der lokalen EK über votierende EK durch Antragsteller bzw. Sponsor</p> <ul style="list-style-type: none"> ● <i>„...übersenden wir im Hinblick auf die vorgeesehenen Prüfärzte / Prüfzentren (...) aus Ihrem Zuständigkeitsbereich die entsprechenden Unterlagen.</i> <p><i>Der für den Leiter der klinischen Prüfung zuständigen EK haben wir am die vollständigen Unterlagen übersandt bzw. werden wir amübersenden.“</i></p>	<p style="text-align: center;">Formulärmäßige Information der votierenden EK über lokale EKs durch Antragsteller bzw. Sponsor</p> <ul style="list-style-type: none"> ● <i>Beantragen wir mit den beigefügten Unterlagen das Votum nach AMG §... Ihrer Ethikkommission und erklären, daß wir keinen weiteren Antrag auf ein entsprechendes Votum für dieses Vorhaben bei einer öffentlich-rechtlichen EK innerhalb Deutschlands gestellt haben bzw. bis Abschluß dieses Verfahrens stellen werden.</i> ● <i>Im Hinblick auf die örtliche Zuständigkeit für die geplanten Prüfzentren / Prüfärzte haben wir am folgende EK mit den notwendigen Unterlagen über das Vorhaben informiert: EK X, EK Y, EK Z.</i>
--	--


<p style="text-align: center;">Welche Voraussetzung müssen für den Mitberatungsprozess vorliegen ?</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Innerhalb der einzelnen Kommission: Reaktionszeit verkürzen durch Ersatz der Kollegialentscheidungen im Falle der Beteiligung durch Übertragung auf Einzelperson (Vorsitzender, Fachkollege, Geschäftsführung) ● Nach außen: funktionierende Geschäftsstelle, sichere Erreichbarkeit per Fax oder E-Mail 	<p style="text-align: center;">Richtlinie 2001/20/EG</p> <p><i>Artikel 6 (3): EK berücksichtigt bei der Stellungnahme insbesondere:</i></p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>Relevanz der klinischen Prüfung und ihrer Planung</i> ➤ <i>Angemessenheit der Bewertung der Nutzen/Risiko Relation und die Begründetheit der Schlußfolgerung</i> ➤ <i>Prüfplan, Prüferinformation, Modalitäten der Auswahl</i> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>Angemessenheit und Vollständigkeit der Information und Einwilligung</i> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>Eignung der Prüfers und seiner Mitarbeiter</i> ➤ <i>Qualität der Einrichtung</i> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>Vorschriften zur Wiedergutmachung, Entschädigung, Versicherung</i> ➤ <i>Vergütung u. Entschädigung für Prüfer/Prüfungsteilnehmer</i> </div>
---	---

<p>Beratung: Stufe 1</p> <p>votierende Ethik-Kommission → lokale EK</p>	<p>Beratung lokale EKs mit votierender Ethik-Kommission: Stufe 1</p>
<p style="text-align: center;">innerhalb von 5 Tagen</p> <p style="text-align: center;"><i>Information per E-mail, Fax an lokale EK :</i></p> <p style="text-align: center;">✓ Titel</p> <p style="text-align: center;">✓ Liste der zuständigen lokalen Ethik-Kommissionen/Prüfzentren</p> <p style="text-align: center;">(orientierende Stellungnahme (optional))</p>	<p>20 Tagesfrist der lokalen Ethik-Kommission:</p> <p>✓ Mitteilung an die votierende EK zum Einschluß des lokalen Prüfarztes/Prüfzentrums</p> <p>✓ Optionales Mitberatungsverfahren (<i>nach BÄK</i>): inhaltliche Stellungnahme (Ergänzungen, Änderungsvorschläge, Bedenken, u.U. bedingter Einschluß des lokalen Prüfzentrums)</p>

<p>Beratung votierende Ethik-Kommission: Stufe 1</p> <p>Kommunikations- und Konsensebene</p>	<p>Beratung votierende EK Stufe 2: Entscheidungsebene</p>
<p>✓ Kommunikation mit lokalen Eks (Konsensfindung)</p> <p>✓ ggf. Rückfrage bei Antragsteller</p> <p>✓ Regelanfrage bei BfArM</p> <p>✓ ggf. Anfrage bei weiteren EK im EU-Raum</p>	<p>60 Tagesfrist:</p> <p>Bundesweit gültige nationale Stellungnahme mit Begründung und Auflistung der positiv votierten lokalen Prüfarzte und beteiligten EK; Begründung für die Nichtbeachtung von im internen Mitberatungsverfahren erhobenen Bedenken</p> <p>Information an BfArM, Antragsteller, lokale Eks</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> <p><i>Stellungnahme</i> → <i>Teil des staatlichen Genehmigungsverfahrens</i></p> </div>

<p>Beratung votierenden EK Stufe 3: Verantwortungsebene</p>	<p>Sonderfälle</p>
<p>Vertretung des Votums nach außen (Sponsor, Behörde, EU) und innen (Arbeitskreis)</p> <p>Studiendurchführung: Bewertung von</p> <ul style="list-style-type: none"> - aktualisierter I.B. - Amendment - AE, SAE - Jahresbericht - Informationen an BfArM und lokale EK 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nachmeldung eines Prüfzentrums ▪ negative Stellungnahme bei Fehlen eines Behördeneinspruchs (implizites oder explizites Verfahren) ▪ ablehnende Mitteilung einer lokalen EK bei positiven Votum (Handlungsoption für lokalen Prüfarzt ?) ▪ erhebliche Prüfplanänderungen ▪ SAE mit Änderung der Nutzen/Risiko Relation ▪ Neubewertung der Präklinik ▪ Wechsel des LKP

<i>Praktische Durchführbarkeit Stufe 1 - 3</i>	<i>Praktische Durchführbarkeit Stufe 1 - 3</i>
<ul style="list-style-type: none"> ➤ schnelle Erst-Sichtung durch votierende Ethik-Kommission ➤ effektive Kommunikation untereinander (E-mail, Fax) ➤ Stellungnahme der lokalen EK in angemessenem Zeitrahmen (Einzelbefassung vs. Kommissionsberatung: Vorsitzender, Spezialist, Geschäftsführung) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ schnelle Erst-Sichtung durch votierende Ethik-Kommission ➤ effektive Kommunikation untereinander (E-mail, Fax) ➤ Stellungnahme der lokalen EK in angemessenem Zeitrahmen (Einzelbefassung vs. Kommissionsberatung: Vorsitzender, Spezialist, Geschäftsführung)
<ul style="list-style-type: none"> ➤ eindeutige Formulierungen an die votierende EK (z. B. Auflage: nur bei Berücksichtigung Einschluß des lokalen Prüfzentrums möglich) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ eindeutige Formulierungen an die votierende EK (z. B. Auflage: nur bei Berücksichtigung Einschluß des lokalen Prüfzentrums möglich)
<ul style="list-style-type: none"> ➤ votierende EK: Kommunikation mit lokalen EK, BfArM, und Antragsteller, Kommissionsberatung mit Erteilung eines begründeten Votums unter Angabe der Prüfzentren/lokalen EK 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ votierende EK: Kommunikation mit lokalen EK, BfArM, und Antragsteller, Kommissionsberatung mit Erteilung eines begründeten Votums unter Angabe der Prüfzentren/lokalen EK
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Pilotphase 2003/04 ➤ Clearing-Diskussionsplattform: Ethik-Forum, Jahrestagung ➤ Konsensbildung über „Begründung“ durch aktive Diskussion 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Pilotphase 2003/04 ➤ Clearing-Diskussionsplattform: Ethik-Forum, Jahrestagung ➤ Konsensbildung über „Begründung“ durch aktive Diskussion



Perspektiven

- *Mitberatungsmodell sichert Qualität*
- *Mitberatungsmodell dient dem Schutz und Wohlergehen der Studienteilnehmer*
- *Mitberatungsmodell fördert Vertrauen in der Öffentlichkeit*
- *Mitberatungsmodell unterstützt den lokalen Prüfarzt*
- *nationale Stellungnahme erleichtert klinische Forschung in Deutschland (effektive und zügige Kommunikation und Konsensfindung der beteiligten EK; Vermeidung von bürokratischen Fesseln)*

Die Diskussion ergibt allgemeine Zustimmung zu dem Vorgehen. Auch seitens der Regierungsvertreter wird der Vorschlag begrüßt. Der Vorstand wird sich in Zusammenarbeit mit den beiden Autoren um eine möglichst rasche Umsetzung des Konzepts bemühen. Die Beratung wird praktisch in 3 Stufen verlaufen:

1. Einreichung des Antrages bei der Leit-Kommission und parallel bei den örtlichen Kommissionen der Teilprojekte und Verabredung zu Bereichen eines Konsenses.
2. Abschlussberatung in der Leit-Kommission und der Einbeziehung der Empfehlungen und Bemerkungen der nachgeordneten Kommissionen, eventuell nochmals unter Kontaktaufnahme zwischen Leit-Kommission und der einen oder anderen nachgeordneten Kommission.
3. Betreuung und Beratung des Projektes während des Verlaufs der Studie in Form der einer Leit-Kommission zu sammelnden SAE-Meldungen (auf Wunsch können diese auch weiterhin den Kommissionen bei den Teil-Projekten zugehen und von diesen beurteilt werden). Dabei wird das Ergebnis jeweils an die Leit-Kommission gemeldet. Bei Amendments entscheidet die Leit-Kommission in Rückkopplung mit den Kommissionen bei den Teilprojekten.

Der vorgeschlagene Zeitrahmen erscheint außerordentlich knapp, nämlich 20 Tage für den Abschluss der ersten Stufe. Dies scheint jedoch innerhalb des Gesamtrahmens von 60 Tagen von der Einreichung bis zur Erteilung des abschließenden Votums nicht wesentlich zu ändern zu sein. Maximal kommen 30 Tage in Betracht. Für die Kommunikation müssen Formulare entwickelt

werden. Vorzugsweise soll die Kommunikation jedoch elektronisch erfolgen. Von Seiten der Regierungsvertretung wird empfohlen, dass bei internationalen multizentrischen Studien die Voten der ausländischen Ethik-Kommission herangezogen werden sollten.

Auch wenn noch mancherlei, zum Teil auch größere Schwierigkeiten mit der Umsetzung zu erwarten sind, so finden das Vorhaben jedoch allgemeine Zustimmung.

Der Vorschlag des Vorsitzenden, dass die Ethik-Kommissionen den Referenten bis zum **1. Mai 2003** Änderungsvorschläge zuleiten mögen, wird zustimmend aufgenommen. Bei der Sommertagung soll dann die endgültige Arbeitsunterlage verabschiedet werden. Auf ihrer Basis soll im 3. oder 4. Quartal 2003 ein Probelauf in einer Pilotphase erfolgen.

-Antragserfordernisse für Ethik-Kommissionen

Dr. Hackenberger, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn

<p align="center">Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen in der BRD 20. Jahresversammlung 23. November Köln</p> <p>Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedsstaaten über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Human-arzneimitteln 04. April 2001 Amtsblatt der EG L 121/34 vom 01. Mai 2001</p> <p align="center">Antragserfordernisse für Ethik-Kommissionen</p> <p><small>Frieder Hackenberger, BfArM Hackenbe@bfarm.de</small></p> <p align="right"><small>Seite 1</small></p>	<p align="center">Beginn der Anwendung</p> <p>Artikel 22 Beginn der Anwendung</p> <ul style="list-style-type: none"> Die MS erlassen und veröffentlichen vor dem 01. Mai 2003 die erforderlichen Rechts- und Verwaltungsvorschriften, um dieser RL nachzukommen Sie unterrichten die Kommission unverzüglich davon. Sie wenden diese Vorschriften spätestens ab dem 01. Mai 2004 an. Die MS teilen der Kommission den Wortlaut der innerstaatlichen Rechtsvorschriften mit, die sie auf dem unter diese RL fallenden Gebiet erlassen. <p>Artikel 23 Inkrafttreten Diese RL tritt am Tag ihrer Veröffentlichung im Amtsblatt der EG in Kraft (01. Mai 2001)</p> <p>Artikel 24 Adressaten Diese RL ist an alle MS gerichtet</p> <p align="right"><small>Seite 2</small></p>
<p align="center">Antrag auf Stellungnahme der zuständigen EK</p> <p>ENTR/6417: Detailed Guidance on the application format and documentation to be submitted in an application for ethics committee opinion on a clinical trial on a medicinal product for human use</p> <p>Release for consultation: 10 July 02 Deadline for comments: 03 October 02 (http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos.docs)</p> <p align="right"><small>Seite 3</small></p>	<p align="center">Artikel 8 – Ethik-Kommission</p> <p>In Konsultation mit den Mitgliedsstaaten und den betreffenden Parteien erstellt und veröffentlicht die Kommission ausführliche Anleitungen für</p> <ul style="list-style-type: none"> die Antragstellung und die Unterlagen, die mit dem Antrag auf Stellungnahme der Ethik-Kommission vorzulegen sind – insbesondere im Hinblick auf die den Prüfungsteilnehmern vorzulegenden Informationen sowie für geeignete Garantien zum Schutz persönlicher Daten. <p align="right"><small>Seite 4</small></p>

**Leitlinie ENTR/6417/01
Was wird geregelt?**

1. Gesetzliche Grundlagen
2. Anwendungsbereich
3. Definitionen
5. Kontakte mit der Ethik-Kommission vor Beginn, während, nach Abbruch oder Abschluss
6. **Liste der mit dem Antrag einzureichenden Unterlagen** vor Beginn, während, nach Abbruch oder Abschluss
7. Anlagen
 - Informationen über die EK der EU-Mitgliedstaaten,
 - Vorschlag eines Formblattes für den Antrag
 - Vorschlag eines Formblattes für die Anzeige substantieller Amendments
 - Anzeigen und sonstiges Material zur Anwerbung von Probanden / Patienten
 - Anforderungen an die Patienteninformation

Seite 5

**Leitlinie ENTR/6417/01
Was wird geregelt?
Liste der mit dem Antrag einzureichenden Unterlagen**

- **Begleitschreiben**
- **Antragsformular**
- **Clinical Trial Dossier**
- **Investigational Medicinal Product Dossier, wenn dieses nicht durch die zuständige Behörde beurteilt wird.**

Seite 6

**Leitlinie ENTR/6417/01
Was wird geregelt?
Liste der mit dem Antrag einzureichenden Unterlagen**

- **Clinical Trial Dossier**
 - Investigator's Brochure
 - vollständiger Prüfplan mit allen bereits erfolgten Amendments
 - Zusammenfassung des Prüfplans (verständlich für Laien)
 - 'Informed Consent Form'
 - Probanden-/Patienteninformation
 - Vorgesehene Entschädigung oder materielle Kompensation für die Probanden/Patienten (gemäß nationalen Erfordernissen)
 - Versicherung oder Schadenersatz bei Haftung des Auftraggebers und des Prüfers/der Prüfer gegenüber Probanden/Patienten

Seite 7

**Leitlinie ENTR/6417/01
9.1 Was wird geregelt?
Liste der mit dem Antrag einzureichenden Unterlagen**

- **Finanzielle Abmachungen:** Aufwandsentschädigung für Prüfers und Probanden/Patienten sowie Vereinbarung der Auftraggeber mit dem/den Prüfzentrum/-zentren (gemäß nationalen Erfordernissen)
- **Dokumentation über das Rekrutierungsverfahren für Probanden/ Patienten, einschließlich:**
 - Anzeigen, Videos usw.
 - Verfahren des Einholens des 'Informed Consent'
- **Questionnaires / Diarien usw., die den Probanden / Patienten ausgehändigt werden sollen,**
- **Case Report Form (CRF)**
- **Dokumentation über die Eignung des Prüfers und dessen Personal, einschließlich:**
 - Curriculum vitae des Prüfers und des wesentlich beteiligten Personals
 - Deklaration von Finanzierungsquellen und möglicher Interessenkonflikte

Seite 8

**Leitlinie ENTR/6417/01
Was wird geregelt?
Liste der mit dem Antrag einzureichenden Unterlagen**

- **Publikationspolitik und Zugang des Prüfers zu Daten,** falls entsprechende Abmachungen nicht im Prüfplan geregelt sind
- **Dokumentation zur Eignung des Prüfzentrums/der Prüfzentren und zu deren adequate Ausstattung**
- **Kopie der Genehmigung der klinischen Prüfung durch die zuständige Behörde, falls verfügbar** (in Deutschland die zust. BOB),
- **vorheriges Peer Review, falls anwendbar**

Seite 9

**Leitlinie ENTR/6417/01
Was wird geregelt?
Antragsformular**

Modul 1
Administrative Information, die für die EK sowie die CA jedes MS erforderlich ist. Das sind Angaben über

- die klinische Prüfung,
- das/die Prüfpräparate
- den Auftraggeber
- EUDRACT Clinical Trial Number

Modul 2
Details zum Design der klinischen Prüfung die für die EK sowie für die CA erforderlich sind.

Modul 3
Liste von Beispielen für Angaben und Unterlagen welche die EK zusätzlich abfordern kann.

Modul 4
Formblatt für die Stellungnahme der EK.

Seite 10

**Leitlinie ENTR/6418/01
Was wird geregelt?**

3.1.4 Teil II 'Investigational Medicinal Product Dossier' (IMPD)

3.1.4.1 Vollständiger Antrag IMPD

- **Pharmaceutical documentation**
- **Non-clinical pharmacology and toxicology data**
- **Clinical trial and previous human experience data**
- **Overall risk and benefit assessment**

Seite 11

**Leitlinie ENTR/6418/01
Was wird geregelt?
Non-clinical pharmacology and toxicology data**

Die als Basis für den 'non-clinical' Teil des IMPD erforderlichen Studien sind in den relevanten EU-Guidelines angegeben, insbesondere in CPMP/ICH/286/95

'Note for guidance on non-clinical safety studies for, conduct of human clinical trials for pharmaceuticals.'

(EMA website: www.emea.eu.int)

Seite 12

Leitlinie ENTR/6418/01
Was wird geregelt?
Non-clinical pharmacology and toxicology data

- Alle Studien sind nach aktuell akzeptablem Stand von 'state-of-the-art' - Protokollen und unter Einhaltung von GLP durchzuführen.
- Das Testmaterial sollte repräsentativ für die vorgesehene klinische Prüfung, und hinsichtlich Verunreinigungen qualitativ und quantitativ charakterisiert sein.
- Der Auftraggeber sollte Summaries der 'non-clinical' pharmakologischen und toxikologischen Daten mit Referenzlisten zu den durchgeführten Studien sowie geeigneter Literatur vorlegen.

Seite 13

Leitlinie ENTR/6418/01
Was wird geregelt?
'Non-clinical' Daten Pharmakologie-Toxikologie

•Pharmakodynamik

- 1.1 kurze Zusammenfassung
- 1.2 primäre Pharmakodynamik
- 1.3 sekundäre Pharmakodynamik
- 1.4 Sicherheitspharmakologie
- 1.5 pharmakodynamische Interaktionen
- 1.6 Diskussion und Schlussfolgerungen

Seite 14

Leitlinie ENTR/6418/01
Was wird geregelt?
'Non-clinical' Daten Pharmakologie-Toxikologie

2. Pharmakokinetik

- 2.1 kurze Zusammenfassung
- 2.1 Methoden der Analytik
- 2.3 Absorption
- 2.4 Distribution
- 2.5 Metabolismus
- 2.6 Exkretion
- 2.7 pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen
- 2.8 andere pharmakokinetische Studien
- 2.9 Diskussion und Schlussfolgerungen, einschließlich zur Toxikokinetik

Seite 15

Leitlinie ENTR/6418/01
Was wird geregelt?
'Non-clinical' Daten Pharmakologie-Toxikologie

3. Toxikologie

- 3.1 kurze Zusammenfassung
- 3.2 Einzeldosis Toxizität
- 3.3 Toxizität bei wiederholter Dosierung
- 3.4 Genotoxizität:
 - 3.4.1 in vitro
 - 3.4.2 in vivo*

* Diese Studien sollten durch toxikokinetische Bewertungen ergänzt werden.

Seite 16

Leitlinie ENTR/6418/01
Was wird geregelt?
'Non-clinical' Daten Pharmakologie-Toxikologie

3. Toxikologie (Fortsetzung)

- 3.5 Karzinogenität*
- 3.6 Toxizität auf die Reproduktion und Entwicklung*
- 3.7 lokale Toleranz
- 3.8 andere Toxizitätsstudien
- 3.9 Diskussion und Schlussfolgerungen**

* Diese Studien sollten durch toxikokinetische Bewertungen ergänzt werden.

Seite 17

Leitlinie ENTR/6418/01
Was wird geregelt?

3.1.4 Teil II 'Investigational Medicinal Product Dossier' (IMPD)

3.1.4.1 Vollständiger Antrag IMPD

b) Clinical trial and previous human experience data

Seite 18

Leitlinie ENTR/6418/01
Was wird geregelt?
Daten aus klinischen Studien und Erfahrungen zur Anwendung am Menschen

1. klinische Pharmakologie

1.1 Pharmakodynamik

- 1.1.1 kurze Zusammenfassung
- 1.1.2 Mechanismus der primären Wirkung
- 1.1.3 sekundäre pharmakologische Effekte

Seite 19

Leitlinie ENTR/6418/01
Was wird geregelt?
Daten aus klinischen Studien und Erfahrungen zur Anwendung am Menschen

1.2. Klinische Pharmakokinetik

- 1.2.1 kurze Zusammenfassung
- 1.2.2 Absorption
- 1.2.3 Distribution
- 1.2.4 Elimination
- 1.2.5 Pharmakokinetik aktiver Metaboliten
- 1.2.6 Plasma-Konzentrations-Effekt-Beziehungen
- 1.2.7 Dosis und Zeitabhängigkeiten
- 1.2.8 spezielle Patientenpopulationen
- 1.2.9 Interaktionen

Seite 20

Leitlinie ENTR/6418/01
Was wird geregelt?
Daten aus klinischen Studien und Erfahrungen zur Anwendung am Menschen

2. Erfahrungen zur Anwendung am Menschen

- 2.1 kurze Zusammenfassung
- 2.2 Übersicht zur Sicherheit und Wirksamkeit
- 2.3 Studien an gesunden Probanden
- 2.4 Studien an Patienten
- 2.5 vorherige Erfahrungen zur Anwendung am Menschen
- 2.6 Nutzen-Risiko-Bewertung

Seite 21

Leitlinie ENTR/6418/01
Was wird geregelt?
Zusammenfassende Risiko-Nutzen-Bewertung

3.1.4 Teil II 'Investigational Medicinal Product Dossier' (IMPD)

3.1.4.1 Vollständiger Antrag IMPD

c) Overall risk and benefit assessment

Seite 22

Leitlinie ENTR/6418/01
Was wird geregelt?

3.1.4 Teil II 'Investigational Medicinal Product Dossier' (IMPD)

3.1.4.2 IMPD verkürzter Antrag bei zugelassenen AM

- **Investigator's Brochure**
oder
- **SPC**

Seite 23

Leitlinie ENTR/6418/01
Was wird geregelt?
Zusammenfassende Risiko-Nutzen-Bewertung

- Zusammenfassende kritische Bewertung der Nutzen-Risiko-Relation des Prüfpräparates in der vorgesehenen klinischen Prüfung auf Basis der nicht-klinischen und klinischen Daten durch den Auftraggeber.
- Die klinische Relevanz der Befunde aus den nicht-klinischen und klinischen Studien sollte im Zusammenhang mit Empfehlungen zur Überwachung der Wirksamkeit und Sicherheit des Prüfpräparates in klinischen Prüfungen diskutiert werden.

Seite 24

Genehmigungsverfahren

Begründung, Nr. (11)
In der Regel sollte eine **implizite Genehmigung** vorgesehen werden, d.h.,

- falls ein positives Votum der Ethik-Kommission vorliegt und
- die zuständige Behörde innerhalb einer bestimmten Frist keine Einwände erhebt,

sollte mit den klinischen Prüfungen begonnen werden können.

In **Ausnahmefällen** bei besonders schwerwiegenden Fragestellungen sollte jedoch eine **explizite schriftliche Genehmigung** erforderlich sein.

Seite 25

Beginn der klinischen Prüfung
Artikel 9, Absatz (1) – implizite Genehmigung

•....

Der Sponsor kann mit der klinischen Prüfung erst beginnen,

- **wenn die EK eine befürwortende Stellungnahme abgegeben hat**
und
- **sofern die zuständige Behörde keine mit Gründen versehenen Einwände übermittelt hat.**

Diese Beschlussfassungsverfahren können je nach Wunsch des Sponsors **gleichzeitig** oder **nicht gleichzeitig** durchgeführt werden.

Seite 26

Artikel 9 (5) und (6) – explizite Genehmigung

(6) Einer schriftlichen Genehmigung ... unterliegen klinische Prüfungen im Zusammenhang mit AM für

- **Gentherapie,**
- **somatische Zelltherapie,**
- **xenogene Zelltherapie,**
- **sowie mit allen AM, die genetisch veränderte Organismen enthalten.**

Seite 27

Artikel 9 (5) und (6) – explizite Genehmigung

(5) Unbeschadet des Abs. 1 kann jedoch bei AM,

- **die keine Genehmigung für das Inverkehrbringen im Sinne der RL 65/65/EWG haben und die unter Teil A des Anhangs der VO (EWG) Nr. 2309/93 fallen,**
- **und bei anderen AM, deren aktive Substanz(en) ein biologisches Produkt menschlichen oder tierischen Ursprungs ist (sind) oder biologische Bestandteile menschlichen oder tierischen Ursprungs enthalten oder die zu ihrer Herstellung derartige Bestandteile erfordern,**

vor Beginn ... eine schriftliche Genehmigung verlangt werden.

Seite 28

Art. 9 (2)
Genehmigungsantrag bei der zust. Behörde

Vor Beginn einer klinischen Prüfung reicht der Sponsor bei der zuständigen Behörde des MS, in dem eine klinische Prüfung durchzuführen beabsichtigt, einen **ordnungsgemäßen Genehmigungsantrag** ein.

RL Art. 9 (8) a)
ENTR/6418:
Detailed Guidance on the submission to competent authorities of a request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use

Seite 29

Leitlinie ENTR/6418/01
Was wird geregelt?
Dokumentation Genehmigungsantrag

1. Gesetzliche Grundlagen und Anwendungsbereich
2. Definitionen
3. Format und Inhalt des Antrags und der Anzeigen
- 3.1 Antrag bei der zuständigen Behörde (hier BOB)
 - 3.1.1 Zuteilung der 'EDRACT Clinical Trial Number'
 - 3.1.2 Antragsformular
 - 3.1.3 Teil I 'Clinical trial dossier'
 - 3.1.4 Teil II 'Investigational Medicinal Product Dossier' (IMPD)
 - 3.1.4.1 vollständiger Antrag IMPD
 - 3.1.4.2 vereinfachter Antrag IMPD
 - Quality data
 - Non-clinical pharmacology and toxicology data
 - Clinical trial and previous human experience data
 - Overall risk and benefit assessment

Seite 30

Leitlinie ENTR/6418/01
Was wird geregelt?
Dokumentation Genehmigungsantrag

3.1 Antrag bei der zuständigen Behörde
(hier BOB)

3.1.1 Zuteilung
der 'EDRACT Clinical Trial Number'

Siehe ENTR/6421/01
Detailed guidance on the European Clinical Trials Database

Seite 31

Leitlinie ENTR/6418/01
Was wird geregelt?
Dokumentation Genehmigungsantrag

3.1.2 Antragsformular

3.1.3 Teil I 'Clinical trial dossier'

- Begleitschreiben
- Antragsformular
- Dossier Klinische Prüfung
 - Investigator's Brochure
 - vollständiger Prüfplan mit allen bereits erfolgten Amendments
 - Zusammenfassung des Prüfplans
 - 'Informed Consent Form'
 - Probanden-/Patienteninformation

Seite 32

Leitlinie ENTR/6418/01
Was wird geregelt?
Dokumentation Genehmigungsantrag

3.1.3 Teil I 'Clinical trial dossier'
(kursiv Unterlagen, die nur die EK erhält)

- **Versicherung oder Schadenersatz bei Haftung des Auftraggebers und des Prüfers/der Prüfer gegenüber Probanden/Patienten** (gemäß nationaler Regelung)
- **Publikationspolitik und Zugang des Prüfers zu Daten**, falls entsprechende Abmachungen nicht durch den Prüfplan geregelt sind
- **Dokumentation zur Eignung des Prüfzentrums/der Prüfzentren und zu deren adequaten Ausstattung**
- **Kopie der Genehmigung der klinischen Prüfung durch die zuständige Behörde** (in Deutschland die zuständige BOB), falls verfügbar
- **Vorherige Peer Review**, falls anwendbar

Seite 33

Leitlinie ENTR/6418/01
Was wird geregelt?
(kursiv Unterlagen, die nur die EK erhält)

3.1.3 Teil I 'Clinical trial dossier'

- **Finanzielle Abmachungen: Aufwandsentschädigung für Prüfers und Probanden/Patienten sowie Vereinbarung mit des Auftraggebers mit dem/den Prüfzentrum/-zentren** (gemäß nationalen Erfordernissen)
- **Dokumentation über das Rekrutierungsverfahren für Probanden/ Patienten**, einschliesslich:
 - Anzeigen, Videos usw.
 - Verfahren des Einholen des 'Informed Consent'
- **Questionnaires / Diarien usw., die den Probanden / Patienten ausgehändigt werden sollen**, Case Report Form (CRF)
- **Dokumentation über die Eignung des Prüfers und dessen Personal**, einschliesslich:
 - Curriculum vitae des Prüfers und des wesentlich beteiligten Personals
 - Deklaration von Finanzierungsquellen und möglicher Interessenkonflikte

Seite 34

Leitlinie ENTR/6418/01
Was wird geregelt?

3.1.3 Teil I 'Clinical trial dossier'

- **Details der Versicherung (gemäß nationaler Regelung)**
- **Kopie der Stellungnahme der zuständigen EK** (wo verfügbar)
- **Herstellungserlaubnis**
- **Deklaration der 'Qualified Person' die am Herstellungsort in Übereinstimmung mit GMP arbeitet** (wenn anwendbar)
- **Liste der zuständigen Behörden, die eine einen Antrag erhalten haben und Details von deren Entscheidung**
- **Falls der Antragsteller nicht der Auftraggeber ist, eine Vollmacht des Auftraggebers, dass er in dessen Auftrag handelt**
- **Kopie der Genehmigung für die Anwendung oder Freisetzung von genetisch modifizierten Organismen** (falls anwendbar und verfügbar)

Seite 35

Substanzielle Änderungen des Prüfplans während der Durchführung einer klinischen Prüfung

Art. 10 a)

Ethik-Kommission gibt auf der Grundlage der in Artikel 6 Absatz 3 aufgeführten Elemente und nach Artikel 7 innerhalb von höchstens 35 Tagen ab dem Zeitpunkt des Eingangs des ordnungsgemäßen Änderungsvorschlags eine Stellungnahme ab.

Seite 36

RL 2001/20/EG Artikel 6, 9, 10
10. Konsequenzen des Genehmigungsverfahrens

Ethik-Kommission Stellungnahme	zuständige BOB Entscheidung	klinische Prüfung
zustimmend	keine begründeten Einwände	genehmigt
zustimmend	begründete Einwände	nicht zulässig
nicht zustimmend	keine begründeten Einwände	nicht zulässig
nicht zustimmend	begründete Einwände	nicht zulässig
Zeitlimits (Tage) :		
clock stop-Verfahren	kein clock stop-Verfahren	
60 + 30 = 90	60 + 30 = 90	implizite Genehmigung
60 + 30 + 90 = 180	60 + 30 + 90 = 180	explizite Genehmigung

Seite 37

**Informationsaustausch
- EUDRACT- Datenbank -**

ENTR/6421
Detailed Guidance on the European clinical trials database

Seite 38

AEs/ARs – RL Art. 16, 17,18

ENTR/6422:
Detailed Guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use

ENTR/6101:
Detailed Guidance on the Database of Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (Eudravigilance – Clinical Trial Module)

Seite 39

Leitlinie ENTR/6422
Was wird geregelt?

- Introduction
- Legal Basis
- Scope
- Definitions
- Investigator Responsibilities
- Sponsor Responsibilities
- Processing of Adverse Events

Annex 1 Definitions and Abbreviations
Annex 2 Member States Contact Points

Seite 40

Leitlinie ENTR/6422
Was wird geregelt?

- **Investigator Responsibilities**
 - Sponsor
 - Ethics Committee
- **Sponsor Responsibilities**

6.1 General Remarks
6.2 Recording AEs
6.3 Reporting ADRs
6.3.1 Expedited Reporting
6.3.2 Annual Reports

Seite 41

Artikel 17 (3) - Annual Report Subjects Safety
Leitlinie ENTR/6422/01

- **Line listing of all SARs:**
 - one separate listing of SARs for each trial
 - one separate listing of all SARs in all trials, model given in ICH-E2 C. listing should be organised by body system. (see ECH E2C) and treatment code should be broken and reported only for SUSARs.
 - MEDRA terminology must be used and the items "expectedness" and "causality" should added.
- **2. Aggregate Summary Tabulations:**
 - one separate listing of SARs for each trial
 - one separate listing of all SARs in all trials for each trial

A summary classification of all serious ADRs by body system would be very useful in reference to ICH Topic E2C – PSUR: "In addition to individual case line listings, summary tabulations of ADR terms for signs, symptoms and diagnoses across all patients should usually be presented to provide an overview."

When the number of cases is very small, a narrative description should be more suitable.

Seite 42

Artikel 17 (3) - Annual Report Subjects Safety
(Fortsetzung)

3. A safety analysis of the trial
should be finally given together with other relevant information (i.e. Drug Safety Monitoring Board conclusions, new toxicological findings).

4. Anniversary date
It is generally based on the very first clinical trial conducted with an IMP in EU.
However, as far as difficulties are reported for the following situations:

- For studies conducted by the MAH, with a drug which has already a MA, the anniversary date could be the international birth date of the drug
- For CT with academic sponsor, the anniversary date could be exactly one year after the first authorisation of the trial in the EU.


Seite 43

Leitlinie ENTR/6422
Was wird geregelt?

7. Processing of AEs

7.1 Minimum Case Information
7.2 Follow-up Report
7.3 Identification and Management of Follow-up and Duplicate Reports
7.4 Evaluation of AEs
7.4.1 Assessment of Seriousness
7.4.2 Assessment of Causality
7.4.3 Assessment of Expectedness by the Sponsor
7.5 ADRs Associated with active Comparator or Placebo
7.6 Reports from Trials with High Morbidity and High Mortality Diseases

Seite 44




Artikel 17 - AEs, ARs - Pflichten der MS

Art. 17 (1) c)
 Jeder MS sorgt dafür, dass alle SUSARs eines Prüfpräparates, die ihm zur Kenntnis gebracht worden sind, aufgezeichnet werden.

Art. 17 (3) a)
 Jeder MS trägt dafür Sorge, dass alle SUSARs, die ihm zur Kenntnis gebracht werden, unverzüglich in eine EU-Datenbank eingegeben werden, die... Zugriff dazu haben nur die zuständigen Behörden der MS, die Agentur und die Kommission.

Art.17(3) b)
 Die vom Sponsor mitgeteilte Information wird von der Agentur den zuständigen Behörden der MS zur Verfügung gestellt.


Seite 45



**RL 2001/20/EG Artikel 15 (5)
LEITLINIEN**

- **Leitlinie ENTR/F/2 D (2002)**
Detailed Guidelines on inspection procedures for the verification of GCP compliance
- **Leitlinie ENTR/F/2 D (2002)**
Detailed Guidelines on the trial master file and archiving
- **Leitlinie ENTR/F/2 D (2002)**
Detailed Guidelines on the Qualifications of inspectors who should verify compliance in clinical trials with the provisions of GCP for an investigational medicinal product.
<http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/docs>

Seite 46



Detailed guidelines on inspection procedures for the verification of GCP compliance (Entwurf Stand 06.02)


Kapitel 3 Definitionen

➤ **National GCP compliance program:**
 Spezifische Maßnahmen eines Mitgliedsstaates im Rahmen seiner Befugnisse zur Sicherstellung der Anwendung von GCP bei der Durchführung klinischer Prüfungen durch

- Inspektionen
- Verifizierung von Prüfdaten/Prüfdokumentation

➤ **EMEA GCP compliance program:**
 Entsprechende spezifische Maßnahmen der EMEA und der Mitgliedsstaaten im nach der VO (EWG) Nr. 2303/93. Rahmen ihrer Befugnisse

Seite 47



Detailed guidelines on inspection procedures for the verification of GCP compliance (Entwurf Stand 06.02)

NATIONAL GCP COMPLIANCE PROGRAM

MS sollen Folgendes festlegen:

- einen gesetzlichen und administrativen Rahmen für ihr GCP- Inspektionsprogramm
- die Befugnisse der Inspektoren für die Besichtigung von den an klinischen Prüfungen beteiligten Sponsoren und sonstigen Prüfeinrichtungen, Prüfzentren, Laboren usw. und ihren Zugang zu Prüfdaten
- den Umfang des GCP- Inspektionsprogramms (alle klinische Prüfungen)

Seite 48



Detailed guidelines on inspection procedures for the verification of GCP compliance (Entwurf Stand 06.02)

NATIONAL GCP COMPLIANCE PROGRAM (Fortsetzung)

- SOPs zur Verifizierung der GCP-Anwendung
- Aufzeichnungen nationaler und internationaler GCP- Inspektionen und ihrer Folgemaßnahmen
- Verfahren zur Inspektionsanforderung, ggf. unter Mitwirkung eines anderen MS
- Verfahren zur Inspektionsanforderung in Drittstaaten
- Verfahren zur Übermittlung von Inspektionsergebnissen auf die EUDRACT – Datenbank.

Seite 49




Detailed guidelines on inspection procedures for the verification of GCP compliance (Entwurf Stand 06.02)

EMEA GCP COMPLIANCE PROGRAM

EMEA und Kommission sollen:

- ein GCP-Inspektionsprogramm erstellen
- in Zusammenarbeit mit dem 'Ad Hoc Meeting of GCP Inspection Services' SOPs erstellen für
 - *Inspektionsanforderung*
 - *Inspektionsdurchführung*
 - *Inspektionsberichtserstellung*
 - *Folgemaßnahme*
 - *Archivierung der Berichte*

Seite 50




Detailed Guidelines on the trial master file and archiving
(Entwurf Stand 06.02)

Enthält Regelungen hinsichtlich

- **des Minimalsets an Unterlagen, die gemäß GCP zu archivieren sind**
 (Querverweise auf 'Essential documents' der CPMP/ICH/135/95 GCP Guideline)
- **der Qualität der Unterlagen :**
 - *komplett, lesbar, exakt, eindeutig...*
- **der Zulässigkeit unterschiedlicher Medien:**
 - *benutzte Medien müssen sicherstellen, dass die Dokumentation unverzüglich verfügbar, komplett und lesbar für die Gesamtzeit der Aufbewahrung ist*
 - *jede Änderung muss nachvollziehbar sein*

Seite 51



Detailed Guidelines on the trial master file and archiving
(Entwurf Stand 06.02)

(Fortsetzung)

- **Mindestaufbewahrungsfristen:**
 - *mindestens zwei Jahre nach Abbruch des klinischen Entwicklungsprojektes*
 - *mindestens fünf Jahre nach Abschluss der Studie*
 - *mindestens zwei Jahre nach der letzten Marktzulassung*
- **Minimalanforderungen an die Lagerungsbedingungen:**
 - *jeder Wechsel der Besitzverhältnisse oder des Aufbewahrungsortes ist zu dokumentieren*
 - *der Aufbewahrungsort muss angemessen geschützt sein gegen Schäden durch Wasser, Feuer und unerlaubten Zugang zu den Unterlagen*
 - *es ist ein Archivierungsverzeichnis zu führen*

Seite 52

Detailed Guidelines on the trial master file and archiving
(Entwurf Stand 06.02)

in Abhängigkeit von

- nationalen regulatorischen Anforderungen
- Anforderungen nach Annex I der RL 2001/83/EG
- Anforderungen des Sponsors auch über diese Zeiträume hinaus

➤ zur Vernichtung essentieller Unterlagen:

- ausreichend befugte Person
- unterschriebene **Vernichtungserklärung** unter Angabe der Vernichtungsgründe, Aufbewahrung für weitere fünf Jahre

Seite 53

Detailed Guideline on the qualifications of inspectors who should verify compliance in clinical trials with the provisions of GCP for an investigational medicinal product
(Entwurf Stand 06.02)

Persönliche Anforderungen an Inspektoren hinsichtlich:

➤ **Ausbildung:**

- vorzugsweise Personen mit einer abgeschlossenen Hochschulbildung in **Medizin, Pharmazie, Pharmakologie, Toxikologie** oder andere geeigneter Fachgebiete
- Grundkenntnisse zur **Arzneimittelentwicklung und klinischen Forschung**
- Grundkenntnisse zur Bedeutung von **pharmazeutischer, klinischer und präklinischer Dokumentation**

Seite 54

Detailed Guideline on the qualifications of inspectors who should verify compliance in clinical trials with the provisions of GCP for an investigational medicinal product
(Entwurf Stand 06.02)

(Fortsetzung)

- **Englischkenntnisse** in Wort und Schrift, insb. als **Lead inspector** in Inspektionen auf Anforderung des CPMP

➤ **Schulungen:**

- zu **QMS, behördeneigenen und EMEA SOP's**
- **EU GCP guidelines**
- **GMP-Annex 13**
- Techniken zur Inspektionsdurchführung
- administrativen Anforderungen

Seite 55

Detailed Guideline on the qualifications of inspectors who should verify compliance in clinical trials with the provisions of GCP for an investigational medicinal product

(Fortsetzung)

- Grundkenntnissen zu gängigen **Computer- und Informationstechnologien**
- Anforderungen an **Labore (GLP, QS)** u. a.
- **Dokumentation** von Schulungsmaßnahmen, Fähigkeiten und Kenntnissen

➤ Fähigkeiten zur **Organisation von Inspektionen** und zum Anfertigen von **Inspektionsberichten**

➤ **Harmonisierung** hinsichtlich der Qualifikationsanforderungen an Inspektoren innerhalb der EU durch 'joint inspections', gemeinsame Schulungsmaßnahmen usw.

Seite 56

GCP-Inspektionen nach AMG
GCP-Inspektionen im Rahmen der Überwachung

Inspektion erfolgen

- i.d.R. als system-, seltener prüfplanbezogen
- in laufenden klinischer Prüfungen
- routinemäßig oder anlassbezogen ('triggered').

ZIELE:

➤ **Schutz der Probanden/Patienten** durch

- Überprüfung der Übereinstimmung mit den nationalen Rechtsvorschriften
- Qualität der Prüfungsarzneimittel (Annex 13)
- stichprobenweise Originaldatenprüfung

Seite 57

GCP-Inspektionen nach AMG
GCP-Inspektionen im Rahmen der Überwachung

(Fortsetzung)

Zuständigkeit liegt in Deutschland bei den **Ländern:**

§ 64 Abs. 1 AMG:

Betriebe und Einrichtungen, in denen Arzneimittel hergestellt, geprüft, gelagert, verpackt oder in Verkehr gebracht werden oder in denen sonst mit Ihnen Handel getrieben wird, unterliegen insoweit der Überwachung durch die zuständige Behörde, das gleiche gilt für Betriebe und Einrichtungen, die AM entwickeln, klinisch prüfen...

Seite 58

GCP-Inspektionen nach AMG
Zulassungsbezogene GCP-Inspektionen

Inspektionen erfolgen

- **retrospektiv**
- vorwiegend anlassbezogen ('triggered')
- pre-/post approval

ZIELE:

- Überprüfung der Einhaltung der GCP-Grundsätze
- Überprüfung der Einhaltung nationaler Rechtsvorschriften
- Verifizierung von Daten des Part IV (Klinik) des Zulassungsdossiers
- Überprüfung der Validität von Daten in Bezug auf Erhebung und Auswertung
- Überprüfung der Berichterstattung

Seite 59

GCP-Inspektionen nach AMG
Zulassungsbezogene GCP-Inspektionen

Zuständigkeit in D liegt bei den **Bundesoberbehörden:**

§ 25 Abs. 5 Satz 2 AMG:

Die zuständige BOB kann in Betrieben und Einrichtungen, die Arzneimittel entwickeln, herstellen oder prüfen, zulassungsbezogene Angaben und Unterlagen überprüfen. Zu diesem Zweck können Beauftragte der zuständigen BOB im Benehmen mit den zuständigen Behörden, Betriebs- und Geschäftsräume zu den üblichen Geschäftszeiten betreten, Unterlagen einsehen sowie Auskünfte verlangen.

Seite 60

GCP-Inspektionen in zentralen Zulassungsverfahren

Rapporteur und/oder Co-Rapporteur

- schlagen dem CPMP i.d.R. im *'D 70 Assessment Report'* oder ggf. auch noch später eine GCP-Inspektion vor.
 - begründen deren *Notwendigkeit*
 - formulieren die durch die Inspektion zu klärenden *Fragen in Absprache mit den GCP-Inspektoren der eigenen Behörde und dem 'EMEA Inspections Sector'*
 - machen *Vorschläge für die zu inspizierenden 'Sites'* z.B. Sponsor, sonstige Auftragsforschungsinstitute, Prüfzentren, zentrale Labore usw.
- CPMP beschließt eine Inspektionsanforderung (*'request'*)

Seite 61

GCP-Inspektionen in zentralen Zulassungsverfahren

(Fortsetzung)

➤ **Procedure for coordinating GCP inspections requested by the EMEA:**

- *'EMEA Inspections Sector'* informiert die Inspektorate des Rapporteurs und Co-Rapporteurs sowie die betroffenen MS
- ein Inspektor des Rapporteurs übernimmt i.d.R. die Aufgabe des *'reporting inspector'*
- ein Inspektor des Co-Rapporteurs übernimmt i.d.R. die Aufgabe des *'co inspector'*
- ein Inspektor des in einem MS zuständigen Inspektorats übernimmt i.d.R. die Funktion des *'lead inspector'* für die Inspektion im betroffenen MS
- *'EMEA Inspections Sector'* informiert den **Antragsteller**

Seite 62

GCP-Inspektionen in zentralen Zulassungsverfahren

(Fortsetzung)

Planung, Vorbereitung und Durchführung der Inspektion entsprechend der:

- **Guidance for preparing pre-authorisation GCP inspections during assessment of applications submitted to the EMEA**
- **Guidance for conducting GCP inspections requested by the EMEA with**
 - *Annex I - investigator site*
 - *Annex II - clinical laboratories*
 - *Annex III - computer systems*
 - *Annex IV - sponsor site / CRO*

Seite 63

GCP-Inspektionen in zentralen Zulassungsverfahren

(Fortsetzung)

➤ Erarbeitung der **Inspektionsberichte** entsprechend der:

- **'Procedure for reporting of GCP inspections requested by the EMEA'**
- **Inspection Report IR** : für jedes Zentrum entsprechend den nationalen Verfahrensvorschriften; Erstellung i.d.R. durch den *'lead inspector'* der jeweiligen *'site'*
- **'Summary Inspection Report' SIR** : entsprechend den nationalen Verfahrensvorschriften Erstellung i.d.R. durch den *'lead inspector'*
- **'Integrated Inspection Report' IIR** : Erstellung durch den *'reporting inspector'* für den CPMP in der Regel bis D 120

Seite 64

In der Diskussion wurde nochmals betont, dass es wichtig ist zu unterscheiden zwischen den gesetzlichen Richtlinien (Direktiven), den verbindlichen Leitlinien (Guidelines) und den Empfehlungen (Notes for Guidance). Die Leitlinien gemäß Artikel 8 der Direktive „GCP“ werden Ende März/Anfang April in Brüssel fertiggestellt sein und im vorgeschriebenen Verfahren der EU-Kommission in Kraft gesetzt werden; sie werden uns dann umgehend zugestellt werden. Für das Votum der Ethik-Kommission empfiehlt Dr. Hackenberger, dass einheitliche Formblätter, zumindest inhaltlich standardisierte Voten von den deutschen Ethik-Kommissionen verwendet werden.

TOP 5: Urteil des Verwaltungsgerichtshofes Baden-Württemberg FEKI /Landesärztekammer Baden-Württemberg Prof. Taupitz, Mannheim

Das Urteil vom Verwaltungsgerichtshof Baden-Württemberg in der Verwaltungsrechtsache der Freiburger Ethik-Kommission International GmbH gegen die Landesärztekammer Baden-Württemberg erläutert Prof. Taupitz mit den daraus abzuleitenden Konsequenzen für die Beratung von Studien nach dem Medizinprodukte-Gesetz. Hier ist festzuhalten, dass der FEKI die Berechtigung zur Beratung von Forschungsvorhaben nach dem Medizinprodukte-Gesetz zugestanden wird. Die Beratung von Ärzten, d. h. der lokalen Prüfärzte kann und jedoch durch die lokalen öffentlich-rechtlichen Ethik-Kommissionen stattfinden. Dabei müssen diese sich auf die Beratung des antragstellenden Arztes und die Beurteilung seiner und seiner Institutionseignung für das Forschungsvorhaben beschränken, dürfen jedoch keine Beurteilung der Sachverhalte vornehmen, die bereits im Votum der FEKI berücksichtigt wurden. Die Beurteilung des Arztes in berufsethischer und berufsrechtlicher Hinsicht bleibt somit der Ethik-Kommission

der Landesärztekammer Baden-Württemberg unbenommen. Formal erging das Urteil nur gegen die LÄK Baden-Württemberg, jedoch empfiehlt der Referent seine Beachtung auch den Ethik-Kommissionen in den anderen Bundesländern. Dieses Urteil könnte auch Konsequenzen für die Beratungsmodalitäten bei multizentrischen Studien überhaupt haben.

(Das Urteil wurde im vollen Wortlaut vom Vorsitzenden Arbeitskreises vor der Sitzung versandt und liegt somit jeder öffentlich-rechtlichen Ethik-Kommission vor).

TOP 6:

Sitzung der EMEA in London vom 26.11.2001

"Ethical Considerations in clinical Trials" von Prof. Dr. H. Just, Freiburg

<p style="text-align: center;">EMA The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</p> <p style="text-align: center;">Tagung London, 26.11.2001 „Ethical Considerations in Clinical Trials“</p>	<p style="text-align: center;">Ethical Considerations in Clinical Trials</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 1. Klin. Studien in Europa ● 2. Ethikberatung - Vorgaben ● 3. Ethikkommissionen in Europa ● 4. Zukünftige Entwicklungen <ul style="list-style-type: none"> – Konsequenzen für uns?
<p style="text-align: center;">2.Ethikberatung - Vorgaben</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Europ. Clin. Trials Directive 2001/20/EC ● GCP ● WMA Helsinki (Edinburgh 2000?) <ul style="list-style-type: none"> – Schutz der Menschenrechte – Schutz bes. Gruppen (Kinder, Behind. u.a.) – Verbess. Arbeit der Ethikkommissionen – Verbess. der Arbeit der Behörden – Breite Erfassung von Nebenwirkungen – Europ. Datenbank für klin. Studien 	<p style="text-align: center;">2. Ethikberatung – Vorgaben für Ethikkommissionen 1</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Beratung vor, während u. nach Abschluß von Studien ● Beratung von Studien, Änderungen, Nebenwirkungen, Abbruch/Ende ● Prüfungsinhalte ● Prüfungsmaterialien ● Zeitvorgaben ● Qualitätskontrolle, Auditverfahren
<p style="text-align: center;">Vorgaben für Ethikkommissionen 2</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Prüfungsinhalte: <ul style="list-style-type: none"> – Sinn, Ziel u. Bedeutung der Studie – Struktur der Studie – Rechtfertigung der Ergebnisse? – Nutzen/Risiko-Abwägung – Wahl u. Rekrutierung der Studienpopulation – Ergebnisse von Vorstudien – Eignung von Prüfer und Institution – Interessenkollisionen 	<p style="text-align: center;">Vorgaben für Ethikkommissionen 3</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Prüfungsmaterialien: <ul style="list-style-type: none"> – Antrag – Studienprotokoll – Investigator's brochure / Pharm-Tox. – Pat.inform./-einverständniserklärung – Andere Ethikvoten – Amendments – Erklärung über etwaige Interessenkollisionen

<h3>3. Ethikkommissionen in Europa</h3> <ul style="list-style-type: none"> ● 15 Mitgliedstaaten+ Norwegen, Island, Liechtenstein haben EK ● EK 5-12 Mitgl. ● System zentralisiert: Finnland, Island, Schweden ● Regional: Österr., Belgien, Frankr., Irland ● Kombiniert: Dänem., Deutschl., Niederl., Norweg., UK (Italien noch nicht klar) ● Committee on Scientific Dishonesty (separat): Dänem., Finnland, Norw., Schweden 	<h3>3. Ethikkommissionen in Europa 2</h3> <ul style="list-style-type: none"> ● Niederlande (Gesetz 1999): <ul style="list-style-type: none"> – Zentrale Kommission – 32 lokale akkreditierte EK <p>Aufgaben der zentralen Kommission:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sammlg. von Protokollkurzfassg.+Voten Qualitätskontrolle Studien an Einwilligungsunfähigen Studien zu Gentherapie u. an Embryonen Schlichtung bei Problemen lokaler EK
--	--

<h3>4. Zukünftige Entwicklungen – Konsequenzen für uns?</h3> <ul style="list-style-type: none"> ● Ethikberatung integraler Teil der Forschung – vor, während, nach Studie ● Europ. Direktiven werden sich durchsetzen ● EK werden zentral u. lokal kombiniert sein ● EK bleiben unabhängig, aber eingebunden ● Nationale und europ. Qualitätskontrolle ● Europ. Forschungsdatenbank 	<h3>Konsequenzen für uns:</h3> <ul style="list-style-type: none"> ● Unser System ist gut, entwicklungsfähig ● EK unabhängig, Arbeitskreis koordiniert ● Qualitätskontrolle rasch einführen ● Europ. Kommunikation aktiv ausbauen
---	--

<h3>Vorschlag für ein System der Qualitätssicherung</h3> <ul style="list-style-type: none"> ● Via homepage des Arbeitskreises (Zugang per Passwort) ● Einheitliche Verfahrensregeln festlegen (SOP) ● Einheitliche Gebührenordnung ● AK sammelt und wertet aus: <ul style="list-style-type: none"> – Jahresberichte (Standardformat) – Jedes erteilte Votum (Standardformat) ● AK gibt jährl. Bericht an Mitglieder ● Vorbereitung für Europ. Forschungsdatenbank
--

Der Vorschlag zur Entwicklung einer Maßnahme zur Qualitätssicherung der deutschen öffentlich-rechtlichen medizinischen Ethik-Kommissionen wird zustimmend zur Kenntnis genommen. Prof. Just wird die notwendigen Materialien, einschl. der allgemeinen Verfahrensregeln (Standard Operating Procedures, SOP) zunächst dem Vorstand zur Beratung vorlegen. Dieser wird das Material für eine Beratung in der Sommertagung vorbereiten.

TOP 7: Verfahrensfragen und Erfahrungsaustausch
-Forschung mit bewußtseinsgetrübten Patienten in der Notfallmedizin ,
von Prof. Taupitz, Mannheim

<p>Forschung mit bewußtseinsgetrübten Patienten in der Notfallmedizin (ohne Berücksichtigung der Besonderheiten bei Minderjährigen)</p> <p>- Einwilligungsfähige Patienten können <i>nur selbst</i> einer Teilnahme an Forschung zustimmen.</p>

Auch eine antezipative Einwilligung (Patientenverfügung) reicht aus, sofern ihr eine hinreichende Aufklärung zugrunde liegt.

- **Für Einwilligungsunfähige entscheidet der gesetzliche Vertreter (Eltern für Kinder / Betreuer für Erwachsene) oder ein Bevollmächtigter.**
- **Eine *mutmaßliche* Einwilligung kann dann rechtfertigen, wenn**
 - 1. und solange weder der Betroffene selbst noch ein bestellter oder zu bestellender Vertreter (rechtzeitig) entscheiden kann und**
 - 2. die Maßnahme im wohlverstandenen Interesse des Betroffenen liegt und**
 - 3. keine Anhaltspunkte dafür bestehen, daß der konkret Betroffene die fragliche Maßnahme *nicht* wünscht.**
- **AMG und MPG konkretisieren Punkt 2 (§ 41 Nr. 5 S. 3 AMG; § 21 Nr. 3 S. 3, Nr. 5 MPG); das AMG berücksichtigt Punkt 3 nicht.**
- **Sofern ein einwilligungsunfähiger Patient in Forschung einbezogen wurde, muß seine eigene Einwilligung zur *weiteren* Einbeziehung in die Forschung (einschließlich der Weiterverwendung bereits erhobener Daten) eingeholt werden, wenn der Patient wieder einwilligungsfähig geworden ist.(AMG und MPG enthalten dazu keine Regelung).**

- **Einwilligungsfähig ist, wer Wesen, Bedeutung und Tragweite der Maßnahme jedenfalls in groben Zügen erfassen, das Für und Wider der Maßnahme abwägen und seinen Willen danach bestimmen kann.**
- **Die Einwilligungsfähigkeit kann nur bejaht oder verneint werden.**
- **Die Einwilligungsfähigkeit ist eine *Rechtsfrage*, wobei die Grenze zwischen Einwilligungsfähigkeit / -unfähigkeit aber nicht von der Rechtsordnung exakt festgelegt ist. Die Beurteilung hängt damit maßgeblich von medizinischem Sachverstand ab.**
- **Die Einwilligungsfähigkeit hängt *kognitiv* nicht zuletzt von der Art der Aufklärung, *voluntativ* aber auch von äußerem Druck ab.**
 - ⇒ **Eine kurze, klare, verständliche Aufklärung kann die Einwilligungsfähigkeit herbeiführen.**
 - ⇒ **Dem Patienten darf nicht das Gefühl vermittelt werden, er *müsse* der Teilnahme an der Forschung zustimmen (Notfallmedizin ⇔ Drucksituation).**
 - ⇒ **Das übereinstimmende Urteil von zwei unabhängigen Medizinern vermindert die Gefahr von Fehleinschätzungen hinsichtlich der Einwilligungsfähigkeit und verbessert die Beweissituation.**

In der Diskussion werden die schwierigen Konsequenzen für die Schockforschung und insgesamt die intensivmedizinische Forschung hervorgehoben. Das Verbot des AMG zur Forschung an Einwilligungsunfähigen, wenn diese nicht mit einem möglichen Vorteil für den Betroffenen einhergeht, muss bei der Novellierung des AMG überdacht und im Interesse der Bedeutung dieses Bereiches der Forschung sowohl in Deutschland wie auch international in eine modifizierte Form verwandelt werden. Der Arbeitskreis unterstützt nachdrücklich, dass in der Novellierung des AMG hierauf Rücksicht genommen werden soll. Dabei müsse bei der Fremdnützigkeit die Gruppennützigkeit höher bewertet werden können, als das bisher der Fall ist.

- Weitergabe klinischer Daten von der Ethik-Kommission an den klinischen Vorstand der Universität Prof. Doppelfeld, Köln

Prof. Doppelfeld berichtet, dass einige Ethik-Kommissionen vom Klinischen Vorstand der Universität aufgefordert wurden, Daten zu übermitteln, die eine Abgrenzung der reinen Behandlungskosten von den im Zusammenhang mit einem Forschungsprojekt anfallenden Kosten ermöglichen. Diese Kommissionen haben sich an den Arbeitskreis mit der Bitte um Erörterung der Angelegenheit gewandt. Die Frage hat der Ausschuss für Grundsatzfragen bei seiner Sitzung am 15. November 2002 erörtert. Man kam zu dem Ergebnis, dass ein Antragsteller sicherzustellen hat, dass entsprechend den internen Vorgaben die Verwaltung der Universitätskliniken die notwendigen Angaben für die erwähnte Abgrenzung erhält. Der Nachweis einer solchen Regelung soll mit dem Forschungsprotokoll der Ethik-Kommission vorgelegt werden. Die Ethik-Kommission ist nicht befugt, diese Angaben an den klinischen Vorstand weiterzugeben.

-Versicherungsfragen Prof. Rittner, Mainz

In Ergänzung zu den Ausführungen unter TOP 3 nimmt Prof. Rittner Stellung zur Versicherung bei späteintretenden Schäden und bei Schäden mit Auswirkungen auf die genetische Substanz. Hierfür, so muss betont werden, besteht heute noch keine Versicherungsmöglichkeit. Im Zweifelsfall haftet der Arzt. Dieser Zustand wird als sehr schwerwiegend betrachtet. Der Vorstand des Arbeitskreises wird gebeten, hierzu eine Stellungnahme zu erarbeiten.

Ferner betont Prof. Rittner, dass die Strahlenschutz-Verordnung weitreichende Konsequenzen hinsichtlich der Deckungssummen beinhaltet. Das komplexe Problem wird jetzt nicht im Einzelnen diskutiert. Prof. Taupitz wird jedoch nach der abschließenden Beratung im Bundesministerium für Umwelt am 17.12. eine Stellungnahme für den Vorstand erarbeiten. Es bestehe zur Zeit zwar eine Übergangsregelung, dieser wird jedoch keine lange Wirksamkeit zugetraut.

-Bundeseinheitliche Verschlüsselung Prof. Mattheis, Berlin

Frau Prof. Dr. Mattheis, Berlin, berichtet von Schwierigkeiten mit der Verschlüsselung von Daten zwischen der Ethik-Kommission und dem Datenschutzbeauftragten im Klinikum Charité sowie des Landes Berlin. Die bisherige Verschlüsselung mittels der Initialen, dem Geburtsdatum und dem Geschlecht wird als nicht zufriedenstellend angesehen. Es muss ein Verfahren gefunden werden, das einerseits sicher ist, zum anderen unter bestimmten Bedingungen eine Re-Identifizierung erlaubt. Die drei Berliner Ethik-Kommissionen schließen sich zu einer Beratung über dieses Problem zusammen. Die Ethik-Kommission der Universität Freiburg wird sich an den Überlegungen beteiligen. Es soll ein Vorschlag zur Sommertagung erarbeitet werden. Die Ethik-

Kommission bei der Bayerischen Landesärztekammer hat auf entsprechende Anforderungen des Bayerischen Landesbeauftragten für den Datenschutz bereits eine Lösung erarbeitet.

Prof. Doppelfeld schließt die Sitzung mit einem Dank an alle Redner, Vorsitzenden, Diskutanten, Freunde und Förderer des Arbeitskreises.

Freiburg, 21. Dezember 2002

Prof. Just