



Aufgabe und Rolle der Ethik-Kommission nach dem 4. Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften.

Vortragsreihe Medizinethik, München 6.12. 2016

Prof. Dr. Joerg Hasford

Institut für Med. Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, LMU
München und

Vorsitzender, Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik
Deutschland e.V.

Email: has-ethik@ibe.med.uni-muenchen.de

Web: www.ak-med-ethik-komm.de

Vorbemerkung

Die Ausführungen entsprechen der persönlichen Auffassung des Referenten und repräsentieren nicht notwendigerweise die Auffassungen des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in Deutschland.

Gliederung

- **Einführung: Geschichte und Aufgaben der Ethik-Kommissionen**
- **Bisheriger Status und Arbeitsweisen gemäß AMG**
- **Die EU V Nr. 536/2014 und das 4. AMRÄndG**
- **Auswirkungen der EU V 536/2014 auf die EKs**
- **Fazit und Perspektiven**

Geschichte der Ethik-Kommissionen

- **1973** wurden die ersten Ethik-Kommissionen in Deutschland gegründet (Göttingen und Ulm).
- **1975** erstmalig in der Deklaration von Helsinki verankert (unabhängiges Komitee).
- **1983** Gründung des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in der BRD e.V.
- **1995** erstmalig im AMG verankert.

Geschichte und Rolle der Ethik-Kommission

Seit der 12. Novelle des AMG (2004)

- Praktisch alle Arzneimittelstudien bedürfen der ‚zustimmenden Bewertung‘ der zuständigen EK
- Verfahrensabläufe sind gesetzlich geregelt
- Aufgaben sind rechtlich definiert:
„ ... **Schutz der Rechte, der Sicherheit und das Wohlergehen von betroffenen Personen zu sichern ... und diesbezüglich Vertrauen der Öffentlichkeit zu schaffen.**“ GCP-V §3 (2c)

Die EK wird zu einer Institution für Patientenschutz mit behördenartigem Charakter.

Ethik-Kommissionen - Definition

Ethik-Kommission ist ein ***unabhängiges Gremium*** aus im Gesundheitswesen und in nichtmedizinischen Bereichen tätigen Personen, dessen ***Aufgabe*** es ist, den ***Schutz der Rechte, die Sicherheit und das Wohlergehen von betroffenen Personen... zu sichern*** und diesbezüglich Vertrauen der Öffentlichkeit zu schaffen, indem es unter anderem zu dem ***Prüfplan, der Eignung des Prüfers und der Angemessenheit der Einrichtungen sowie zu den Methoden, die zur Unterrichtung der betroffenen Personen und zur Erlangung ihrer Einwilligung nach Aufklärung benutzt werden*** und zu dem dabei verwendeten Informationsmaterial Stellung bezieht.

Prüfauftrag der Ethik-Kommission

- **die wissenschaftliche Qualität der klinischen Prüfung**
- **die rechtliche Zulässigkeit**
- **die ethische Vertretbarkeit**
- **die ärztliche Vertretbarkeit**

Prüfauftrag der Ethik-Kommission

- **Relevanz der klinischen Prüfung und ihrer Planung**
- **Angemessenheit der Bewertung des erwarteten Nutzens und der erwartbaren Risiken für die Versuchsperson**
- **den Prüfplan**
- **die Qualifikation des Prüfers (FA für Kinderheilkunde) und seiner Mitarbeiter**
- **die Prüferinformation**

Prüfauftrag der Ethik-Kommission

- die Eignung der Prüfstelle(n)
- das komplette Prozedere beim Einholen der Zustimmung nach Aufklärung
- die Versicherung des Studienteilnehmers (verschuldensunabhängig)
- die Beträge und Modalitäten einer Vergütung von Prüfer, Prüfzentrum und Teilnehmer
- die Modalitäten für die Auswahl der Prüfungsteilnehmer

Jetzige Regelung der klin. Prüfung

- AMG und GCP-V setzten CTD 2001/20/EU um
- Antragsseinreichung bei Bob und allen beteiligten Ethik-Kommissionen jeweils getrennt
- Getrennte Bewertungsverfahren und Bescheide
- Keine Differenzierung nach Risiko
- E I N Sponsor
- Ausschließlich deutscher Rechtsrahmen
- Feste Zeitfenster für die Bearbeitung
- Option für mündliche Diskussion mit Sponsor
- Antragsaufwand bei multinationalen Studien

Wesentliche Neuerungen der EU V 536/2014

- Einmalige elektronische Einreichung aller klinischen Prüfungen beim EU-Portal
- Koordinierte Multistaaten-Bewertung
- Einführung der minimal-interventionellen klinischen Prüfung, und des Co-Sponsorings
- Weitgehende Transparenzregelungen
- Enge Zeitvorgaben, auch für Sponsoren
- Ausschließlich schriftliche Kommunikation via EU Portal

Wesentliche Neuerungen der EU V 536/2014

- Neuregelungen der klinischen Prüfung mit Schwangeren und nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen.
- Einführung Cluster-randomisierter Studien mit vereinfachtem Informed Consent.
- Weitgehendes Tacit Approval-Prinzip

Einbeziehung von Ethik-Kommissionen im Erstentwurf nicht vorgesehen; nachträglich eingefügt und weitgehend mitgliedersstaatlich geregelt.

Einreichung des Antrags

- Eine einzige elektronische Einreichung beim EU-Portal, für nationale und multinationale Studien.
- Kommunikation zwischen dem Sponsor und dem zuständigen Mitgliedstaat (rMS), teilweise auch zwischen den Interessenvertretern (Sponsor, Arzneimittelbehörde, Ethik-Kommission), nur über das EU-Portal.
- Eine nationale Kontaktstelle je MS, um das Genehmigungsverfahren zu erleichtern.

Einreichungsdossier für den Erstantrag

- **Teil I:** Studienprotokoll, wissenschaftlicher Hintergrund, Risiko-(Schaden) – Nutzeneinschätzung, IB, Einzelheiten in Artikel 6 und Annex I erklärt
 - **Teil II:** Unterlagen zur informierten Einwilligung, Qualifikation der Prüfer und Eignung der Studienorte (-Zentren) usw. , Einzelheiten in Artikel 7 und Annex I erklärt.
- Teil I:** wird von allen betroffenen MS bewertet, der berichterstattende MS koordiniert die Bewertung und trifft eine "Einzelentscheidung,, die für alle MS gilt.
- Teil II:** Wird von allen betroffenen MS bewertet, jeder MS trifft seine Entscheidung.

Validierung des Antragsdossiers

- Der rMS validiert die Vollständigkeit des Antrages innerhalb von 10 Tagen.
 - MSc können ihre Anmerkungen innerhalb von 7 Tagen mitteilen.
- Sollte der Antrag „nicht vollständig“ sein, bekommt der Sponsor eine Frist von **maximal 10 Kalendertagen**, um den Antrag zu vervollständigen.

Bewertungsbericht – Teil I

Multinationale Studien:

- Der rMS erstellt einen **Erstbewertungsbericht** innerhalb von max. **26 Kalendertagen** ab dem Tag der Validierung.
- Der rMS und die MSc führen gemeinsam eine **koordinierte Überprüfungsphase** innerhalb der folgenden **12 Kalendertage** durch.

Bewertungsbericht – Teil I

- Der rMS erstellt eine **endgültige Fassung (7 Tage)** des Berichts, in dem die Anmerkungen der MSc eingehen und der dokumentiert, wie diese behandelt wurden. (Artikel 6, (5) c))

Der Bewertungsbericht (Teil I) muss dem Sponsor und den MSc innerhalb von **45 Tagen** ab dem Tag der Validierung übermittelt werden.

Bewertungsbericht : Teil I – Herausforderungen für die EKs

Multinationale Studien:

- EKs müssen sehr schnell bei der Bewertung sein, falls der rMS weniger als 26 Tage braucht, und um ggfs. zusätzliche Informationen anfordern zu lassen.
- Die EK des rMS sollte daher ihre Bewertung bereits in den Erstbewertungsbericht einbringen können.

Bewertungsbericht: Teil I – Herausforderungen für die EK

Multinationale Studien:

- Für alle anderen Studien verbleibt nur die Überprüfungsphase von 12 Tagen um die Bewertung der EK der MSc einzubringen.**

Mononationale Studien:

- Die EK sollte ihre Bewertung schon in den Erstbewertungsbericht einbringen können.**

Erstbewertungsbericht – Überprüfungsphase – Herausforderungen

Multinationale Studien:

- Der Erstbewertungsbericht muss schnellstens durchgearbeitet werden (1 – 2 Tage).**
- Hochkompetente (fachlich, ethisch, English) EK-Vertreter für die koordinierte Überprüfungsphase erforderlich.**
- Die Rolle und der Einfluss der einzelnen EK-Mitglieder dürfte abnehmen.**
- EKs arbeiten auf ehrenamtlicher Basis und treffen sich 1-2 x /Monat.**

Anforderung zusätzlicher Informationen – Teil I

- nur durch den rMS erlaubt
- Der Sponsor muss innerhalb von **12 Kalendertagen** antworten bzw. Informationen vorlegen, ansonsten gilt der Antrag bei allen MSc als zurückgezogen.
- Fristverlängerung der Bewertungszeit durch die MS bis zu 31 Tagen möglich.

Bewertungsbericht – Teil II

- MSc soll seinen Bewertungsbericht innerhalb von 45 Tagen ab Validierungsdatum fertigstellen und übermitteln.
- MSc kann zusätzliche Informationen verlangen.
- Die gleichen Zeiten für Antworten und Fristverlängerungen wie für Teil I.

→ **Keine wesentlichen Änderungen**

Entscheidung über die Klinische Prüfung

- Jeder MSc soll den Sponsor darüber informieren, ob er die Klinische Prüfung
 - genehmigt
 - unter Auflagen genehmigt*
 - die Genehmigung versagtZeitfrist: 5 Tage (bei Versäumnis: tacit approval)
**→ EKs haben ~ 3 Tage Zeit über Genehmigung zu entscheiden.
Kommissionsentscheidung ?**

*nur möglich, wenn die Auflagen ihrer Art wegen zum Zeitpunkt der Genehmigung nicht erfüllt werden können. (Art.8 (1))

Entscheidung über die Klinische Prüfung

MSc haben aus folgenden Gründen das Recht, dem Bewertungsbericht - Teil I des rMS nicht zuzustimmen:

- Die Teilnahme an der klinischen Prüfung **würde zu einer schlechteren Behandlung als bei normaler klinischer Praxis** in diesem MSc führen.
- Verstoß gegen nationale Gesetzgebung, z.B. hinsichtlich tierischer oder menschlicher Zellen, etc.
- Bedenken hinsichtlich der Sicherheit der Prüfungsteilnehmer, sowie der Zuverlässigkeit und Belastbarkeit der während der koordinierten Prüfungsphase übermittelten Daten. (Art.8 2.)

Artikel 8 (4)

Ein MSc versagt die Genehmigung einer klinischen Prüfung, wenn er aus einem der in Abs. 2 Unterabs. 2 genannten Gründe die Schlussfolgerung des rMS in Bezug auf Teil I des Bewertungsberichts ablehnt, oder wenn er in hinreichend begründeten Fällen zu dem Schluss gelangt, dass die in Teil II behandelten Aspekte nicht eingehalten werden, **oder wenn eine Ethik-Kommission eine ablehnende Stellungnahme abgegeben hat, die gemäß dem nationalen Recht für diesen gesamten MSc gültig ist.**

Tacit Approval - Stillschweigende Zustimmung

Wenn der MS nicht innerhalb der vorgegebenen Zeitfristen reagiert gilt das als Zustimmung i. S. des Sponsors. Dieses Prinzip gilt für sehr viele Fristsetzungen.

Was passiert wenn die EK nicht fristgerecht reagiert und die Studie ohne zustimmendes EK-Votum beginnt ?

→ Verstoß gegen die DoH ?

Normale klinische Praxis - Definition

- **Das Behandlungsregime, dem üblicherweise zur Behandlung, Verhütung oder Diagnose einer Krankheit oder Gesundheitsstörung gefolgt wird; (Art. 2., 6.)**
- **MSc könnten gegen fast alle Placebo-kontrollierten Studien Einsprüche erheben.**

Minimalinterventionelle klinische Prüfung

- Definition -

- das Prüfpräparat (PP) ist zugelassen,
- das PP wird gemäß den Bedingungen der Zulassung verwendet, **oder**
- das PP wird evidenzbasiert verwendet und dies wird durch veröffentlichte wissenschaftliche Erkenntnisse über Sicherheit und Wirksamkeit untermauert

die gilt für jeden der MSc und

- die zusätzlichen diagnostischen oder Überwachungsverfahren stellen im Vergleich zur normalen klinischen Praxis im MSc nur ein minimales zusätzliches Risiko bzw. eine minimale zusätzlich Belastung für die Sicherheit dar.

Die Aufgaben der Ethik-Kommission

- Die Ethik-Stellungnahme wird von einer unabhängigen Ethik-Kommission in Übereinstimmung mit dem nationalen Recht dieses Mitgliedstaates abgegeben. **Die Überprüfung durch die EK kann Teil I und/oder Teil II umfassen, je nach mitgliedstaatlicher Regelung.**
- Die MS sorgen dafür, dass die Zeitfenster/Fristen für die Stellungnahmen durch die EKs mit denen der Verordnung angeglichen sind.

Ethik-Kommission - Definition

„Ein in einem Mitgliedstaat eingerichtetes unabhängiges Gremium, das gemäß dem Recht dieses Mitgliedstaates eingesetzt wurde und dem die Befugnis übertragen wurde, Stellungnahmen für die Zwecke dieser Verordnung unter Berücksichtigung der Standpunkte von Laien, insbesondere Patienten oder Patientenorganisationen, abzugeben.“

(Art. 2, 2. (11))

Ethik-Kommissionen - Herausforderung

- **Wie soll angesichts der extrem kurzen Fristen die Meinung von Patienten(Vertretern und Organisationen) eingeholt und berücksichtigt werden ?**

Sponsor - Definition

„Eine Person, ein Unternehmen, eine Einrichtung oder eine Organisation, die bzw. das die Verantwortung für die Einleitung, das Management und die Aufstellung der Finanzierung einer klinischen Prüfung übernimmt.(Art. 2.14)

Es kann mehr als einen Sponsor geben → Co-Sponsoring (Art. 72)

- Schriftlicher Vertrag notwendig, der die einzelnen Verantwortlichkeiten regelt.

Schutz der Prüfungsteilnehmer - Allgemeine Bestimmungen -

Folgende Voraussetzungen müssen erfüllt sein:

- Der erwartete Nutzen für die Prüfungsteilnehmer oder für die öffentliche Gesundheit rechtfertigt die vorhersehbaren Risiken und Nachteile, und die Einhaltung dieser Bedingungen wird ständig überwacht.
- Das Recht der Prüfungsteilnehmer auf körperliche und seelische Unversehrtheit, Privatsphäre und Datenschutz bleibt gewahrt.
- Der Teilnehmer, bzw. der gesetzliche Vertreter wurde aufgeklärt u. hat eingewilligt.

(Artikel 28)

Schutz der Prüfungsteilnehmer

- Allgemeine Bestimmungen -

- Die klinische Prüfung ist so geplant, dass sie mit möglichst wenig Schmerzen, Beschwerden, Angst und allen anderen vorhersehbaren Risiken verbunden ist und sowohl die Risikoschwelle als auch das Ausmaß der Belastung im Prüfplan eigens definiert und ständig überprüft werden.
- Für die medizinische Versorgung ist ein Arzt mit geeigneter Qualifikation verantwortlich.
- Die Prüfungsteilnehmer werden keiner unzulässigen Beeinflussung, etwa finanzieller Art, ausgesetzt.

(Artikel 28)

Transparenz

- Die EU-Datenbank ist der Öffentlichkeit zugänglich.

Ausnahmen sind:

- personenbezogene Daten,
- Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse, sofern kein übergeordnetes öffentliches Interesse dem entgegensteht,
- Schutz vertraulicher Mitteilungen auch zwischen Mitgliedsstaaten bzgl. Ausarbeitung des Bewertungsberichtes und der wirksamen Überwachung der klin.Prüfung. (Art.81 (4))

Das 4. AMRÄndG

- **Das 4.AMRÄndG wurde am 11.11.2016 vom Deutschen Bundestag verabschiedet.**
- **Das Gesetz regelt die Struktur und die Zusammensetzung der Eks, deren Registrierung beim BfArM; die Aufgaben und Verantwortlichkeiten der BoB und der Eks und ihre Zusammenarbeit.**
- **Es regelt die klin. Prüfung mit nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen.**
- **Es erlaubt nicht die ‚vereinfachte Aufklärung‘ nach Art.30 EU V 536/2014.**

Das 4. AMRÄndG: Registrierung von EKs

Anforderungen (§ 41 neu)

- **Mit dem state of the art vertraute Mitglieder.**
- **Multidisziplinäre Zusammensetzung: ein Volljurist, ein Mitglied mit ethischer Expertise, drei klinisch tätige Ärzte, ein Medizinstatistiker, ein Pharmakologe und ein Laie.**
- **Gleicher Zugang für Frauen und Männer.**
- **Geschäftsordnung, die die Verfahren und Abläufe sowie die Transparenz regelt.**

Das 4. AMRÄndG: Registrierung von EKs

Anforderungen (§ 41 neu)

- **Geschäftsstelle mit ausreichend qualifizierten Mitarbeitern.**
- **Angemessene technische Ausstattung und Leistungsfähigkeit.**
- **Nachweis der Unabhängigkeit der Mitglieder und externen Experten.**

Das 4. AMRÄndG: weitere Festlegungen

- **Registriert wird beim BfArM → Col**
- **Bob sind Genehmigungsbehörde, Stellungnahme der EK muss maßgeblich berücksichtigt werden.**
- **BMG legt Gebührenordnung für EK fest.**

Zusammenfassung

- Die EU-Verordnung wird voraussichtlich im 4. Vj. 2018 umgesetzt.
- Der ‚technische Erfolg‘ hängt ganz wesentlich von der Funktionalität des EU Portals und der dazugehörigen Datenbanken ab.
- Das rechtliche Schutzniveau der Versuchsperson ist dann in allen MS sehr hoch.
- Es bleibt abzuwarten wie sich die multistaatliche Bewertung von Teil I bewährt.

Zusammenfassung

- Die nichtkommerzielle klinische Prüfung (IITs) wird nicht wesentlich erleichtert.
- Das bereits erreichte Niveau der Harmonisierung bzgl. der ethischen Bewertung wurde wieder aufgegeben.
- Die Fokussierung auf schriftliche Kommunikation durch das EU-Portal und die kurzen Zeitvorgaben für die Sponsoren sind nicht zielführend.

Zusammenfassung

- **Die Ethik-Kommissionen und ihr Einfluss werden erheblich geschwächt.**
- Die Ethik-Kommissionen müssen sich professionalisieren, der Einfluss der Mitglieder wird zugunsten der Geschäftsstelle und/oder der/dem Vorsitzenden abnehmen.
- Ob die CTR 536/2014 den Forschungsstandort Europa so stärkt wie intendiert, wird die Zukunft zeigen.

Weblinks

Arbeitskreis Medizinischer
Ethikkommissionen:

www.ak-med-ethik-komm.de

Declaration of Helsinki 2013:

www.wma.net