



Antwort der Bundesärztekammer

**zur Anfrage des
Bundesministeriums für Gesundheit**

für den

**Bericht der Bundesregierung an den Deutschen Bundestag zu
Erfahrungen mit dem Verfahren der Beteiligung von
Ethik-Kommissionen bei klinischen Prüfungen nach Inkrafttreten
des Zwölften Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes**

Mai 2007



Vorbemerkung

Gemäß Entschließung des Deutschen Bundestages vom 2. April 2004 (BT-Drs 287/04) hatte das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) mit Schreiben vom 27.02.2007 um Beiträge und Bewertungen für den vorbezeichneten Bericht gebeten.

Entsprechend wurde unter den Landesärztekammern eine Umfrage zu Struktur- und Leistungsmerkmalen ihrer Ethik-Kommission durchgeführt. Da dafür die vom BMG gestellten Fragen unverändert verwendet wurden, die bereits in methodischer Hinsicht partielle Verzerrungen und unzureichende Trennschärfen bedingen, musste sich dies zwangsläufig auf die Antwortbeiträge auswirken.¹

Die Ergebnisse der Erhebung, die den Ist-Zustand der Ethik-Kommissionen bei den Landesärztekammern abbilden sollen, werden im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Die Darstellung folgt der Numerierung der vom BMG vorgegebenen Fragen; in den Abschnitten 3. und 4. finden sich ergänzende „Anregungen aus den Erfahrungen der Ethik-Kommissionen.“

Für die Auswertung konnten Angaben der Ethik-Kommissionen folgender Ärztekammern berücksichtigt werden:

Landesärztekammer Baden-Württemberg	(LÄKBW)
Bayerische Landesärztekammer	(BLÄK)
Landesärztekammer Brandenburg	(LÄKB)
Ärztekammer Hamburg	(ÄKHH)
Landesärztekammer Hessen	(LÄKH)
Ärztekammer Niedersachsen	(ÄKN)
Ärztekammer Nordrhein	(ÄKNO)
Ärztekammer Rheinland-Pfalz	(LÄKRP)
Ärztekammer des Saarlandes	(ÄKSL)
Ärztekammer Sachsen-Anhalt	(ÄKST)
Landesärztekammer Thüringen	(LÄKTH)
Ärztekammer Westfalen-Lippe	(ÄKWL)

Anm.: Die Ethik-Kommissionen der Ärztekammer Berlin, der Ärztekammer Bremen und der Ärztekammer Sachsen-Anhalt (seit 2005) prüfen aufgrund der jeweils vollzogenen Arbeitsteilung zwischen der Kommission der Ärztekammer und der des Landes keine Studien nach Arzneimittelgesetz (AMG) und Medizinproduktegesetz (MPG).

¹ Vgl. *Stellungnahme der Bundesärztekammer zum Gutachten „Ethik-Kommissionen in der medizinischen Forschung“ für die Enquete Kommission „Ethik und Recht der modernen Medizin“* vom Mai 2005.



1. Angaben zur Infrastruktur

Die folgenden Angaben zur Infrastruktur umfassen die personelle und fachliche Zusammensetzung der Ethik-Kommissionen, die Ausstattung und Auslastung der Geschäftsstellen sowie die Anzahl und durchschnittliche Dauer der Sitzungen im Verhältnis zur Anzahl der bearbeiteten Anträge und das Ergebnis der Beratungen.

Personelle und fachliche Zusammensetzung der Ethik-Kommission

Die Zahl der Mitglieder der tagenden Ethik-Kommissionen bewegt sich zwischen 7 und 12 Mitgliedern.

Tabelle 1: Fachliche Zusammensetzung der Ethik-Kommissionen
(z. T. mit Mehrfachnennungen bzw. Fachrichtungen auch der Stellvertreter)

Fachgebiet/Hauptberuf	BLÄK	LÄKB	ÄKHH	LÄKH	ÄKN	ÄKNO	LÄKRP	ÄKSL	ÄKST	LÄKTH	ÄKWL	LÄKBW
Pharmakol./Toxikol.	3	2	2	3			3		2	2		3
Nephrol./ Inn. Med.		2										
Neurol./Psychiatrie	2	2	2	2			1					1
Hämatol./ Inn. Med.	1	1							1			
Pneumol./ Inn. Med.		1										
Kardiol./ Inn. Med.	1	1										3
Gastroenterologie												1
Ki.- u. Ju.-medizin	2	1	1	4		3	1		1	1		3
Urologie		1										
Allgemeinmedizin/ Inn. Med.		1	2	3			1		2	2		
Frauenheilkunde- und Geburtshilfe		1	1	1					1	1		1
Onkologie	1						1					1
Orthopädie												1
Pathologie	1											
Neurochirurgie				1								
Endokrinologie	1			1								
Dermatol./ Venerol.		1	2									
Augenheilkunde						1						
Rechtsmedizin				3					1			
Chirurgie			2						1	1		1
Röntgen/Nuklearmed.	1		2	1		1						
Anästhesiologie	1		1							1		
Medizinethik							1					2
„Arzt“ n.n.b.			2		4	36	4	8		2		
„nicht Arzt“ n.n.b.	4		7				2	4		2		
Jurist		1	3		1				1	2		3



Fachgebiet/Hauptberuf	BLÄK	LÄKB	ÄKHH	LÄKH	ÄKN	ÄKNO	LÄKRP	ÄKSL	ÄKST	LÄKTH	ÄKWL	LÄKBW
Richter			1	1		6						
Staatsanwalt				1								
Pfarrer										1		
Pastorin		1										
Theologe					2				1			1
Moralethik u. Ethik										1		
Medizintechniker										2		
Philosophie	1		1									
Patientenvertreter						15						
ApothÄKNr						6						
Statistik/Mathematik							1		1			
Mitglieder	11	7	17	8	7	8	7	12	9	9	12	7
Stellvertreter	8	9	12	13	7	ca. 60	23	7	9	9	43	14

Nach der Novellierung des AMG haben die Ethik-Kommissionen strukturelle Veränderungen vorgenommen, die zum einen etwa die Berufung bestimmter Fachgruppen (z. B. Kinderärzte) und zum anderen die personelle Aufstockung der Kommissionen betreffen.

Ergänzend verfügen einige Kommissionen über eine große Zahl von Stellvertretern mit Kenntnissen und Erfahrungen aus unterschiedlichsten Fachrichtungen.

Personelle Ausstattung (und Auslastung) der Geschäftsstelle

Nach Angaben der Ethik-Kommissionen hat sich nach der Novellierung des AMG ein erheblicher Mehraufwand für die Geschäftsstellen ergeben, sodass vielfach vorhandene Stellen ausgebaut oder neue Stellen geschaffen wurden.

Tabelle:

Personelle Besetzung der Geschäftsstellen der Ethik-Kommissionen (jeweils aktueller Stand)

Ethik-Komm.	Arzt/Ärztin/ Jurist/-in, "Geschäftsführer"		Sachbearbeiter/-in Sekretärin		Sonstige (z. B. Stud. HK)	
	Anzahl	Vollzeit/ Teilzeit	Anzahl	Vollzeit/ Teilzeit	Anzahl	Vollzeit/ Teilzeit
BLÄK	2	50 %	3	100 %	—	—
LÄKB	—	—	1	100 %	—	—
ÄKHH	1	100 %	4	100 %	—	—
LÄKH	1	50 %	2	100 %		
ÄKN	1	k. A.	2	100/50 %	—	—
ÄKNO	4	100 %	5	100 %	1	50 %
LÄKRP	1	k. A.	3	k. A.	1	k. A.



Ethik-Komm.	Arzt/Ärztin/ Jurist/-in, "Geschäftsführer"		Sachbearbeiter/-in Sekretärin		Sonstige (z. B. Stud. HK)	
	Anzahl	Vollzeit/ Teilzeit	Anzahl	Vollzeit/ Teilzeit	Anzahl	Vollzeit/ Teilzeit
ÄKSL	1	50 %	2	100 %	—	—
ÄKST	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
LÄKTH	1	k. A.	1	k. A.	—	—
ÄKWL	2	100/50 %	3	100/50 %	—	—
LÄKBW	1	75 %	4	75 %	—	—

Anzahl der AMG-Anträge seit Inkrafttreten der 12. AMG-Novelle sowie Anzahl und durchschnittliche Dauer der Sitzungen (2004, 2005, 2006)

Die Anzahl der beratenen AMG-Anträge ist nach der Novellierung des AMG in nahezu allen Ethik-Kommissionen – z. T. stark – angestiegen.

Viele Kommissionen haben einen 3- bis 4-wöchigen Sitzungsturnus. In jedem Fall wird die Einhaltung der gesetzlich vorgegebenen Fristen (insbesondere nach § 8 GCP-V) gewahrt, ggf. werden zusätzliche Sitzungstermine anberaumt. Die Dauer der Sitzungen bewegt sich zwischen 1,5 und 5 Stunden.

Tabelle:

Anzahl der beratenen AMG-Anträge seit Inkrafttreten der 12. AMG-Novelle

Ethik-Komm.	2004 (8/04 – 12/04)		2005		2006	
	AMG	Sitzungs- termine	AMG	Sitzungs- termine	AMG	Sitzungs- termine
BLÄK	186	ca. 12	334	ca. 12	337	ca. 12
LÄKB	k. A.	k. A.	~ 105	15/2 h	~ 160	16/2 h
ÄKHH	k. A.	k. A.	47	15/5 h	84	14/5 h
LÄKH*	3	4	41	11	57	12
ÄKN	2004 – 2006 insgesamt 37 AMG-Studien beraten					
ÄKNO	32		107	~ 45	86	~ 45
LÄKRP	330	~ 16/4-6h	279	~ 16/4-6h	289	~ 16/4-6h
ÄKSL	172	~ 16	129	~ 16	204	~ 16
ÄKST	k. A.	12-13/4,5h	132	13/4,5h	k. A.	12-13/4,5h
LÄKTH	11	2/75 min	110	11/80 min	124	11/105 min
ÄKWL	k. A.	k. A.	289	17/4 h	386	17/4 h



Ethik-Komm.	2004 (8/04 – 12/04)		2005		2006	
	AMG	Sitzungs- termine	AMG	Sitzungs- termine	AMG	Sitzungs- termine
LÄKBW	k. A.	k. A.	246	18/4-5 h	343	18/4-5 h

* Beratungsdauer je Studie 30 bis 45 Minuten.

Eine zuverlässige „durchschnittliche Beratungszeit je Studie“ lässt sich u. a. aufgrund der unterschiedlich hohen Anzahl zu beratender "sonstiger Studien" nicht ermitteln.

Ergebnisse der Beratungen

Vor der Novellierung des AMG war es ständige Praxis der Ethik-Kommissionen, über Anträge zu beraten und ein Votum „mit Auflagen“ oder mit Hinweisen zur Überarbeitung der Antragsunterlagen zu erteilen. Nach dem Inkrafttreten der 12. AMG-Novelle haben die Ethik-Kommissionen ihre Arbeit unter geänderten rechtlichen Voraussetzungen fortgesetzt. So darf die Zustimmung nur unter engen Voraussetzungen versagt werden (§ 42 Abs. 1 AMG). Zudem stehen die Kommissionen wegen der Fristenregelungen unter einem hohen Zeitdruck (§ 8 GCP-V).

Vor diesem Hintergrund erscheinen die Quote zustimmender Bewertungen und die Quote ablehnender Bewertungen nicht als geeignete Parameter, die Beratungspraxis einer Ethik-Kommission zu bewerten.

Tendenziell lässt sich den Angaben der Ethik-Kommissionen entnehmen, dass die vorgelegten Anträge nur in den seltensten Fällen ohne Beanstandung zustimmend bewertet werden konnten. In der Regel waren Hinweise, Änderungs- oder Ergänzungsvorschläge zu einem Antrag vonnöten; entsprechend wurde zumeist erst nach Erfüllung der jeweiligen Auflagen positiv votiert. Das heißt: Die Mehrzahl der Anträge wurde während des Beratungsverfahrens durch die Antragsteller aufgrund der Hinweise der Ethik-Kommissionen überarbeitet. Gelegentlich wurden Anträge nach Beratung zurückgezogen. Da die Zustimmung nur unter den in § 42 Abs. 1 S. 7 Nrn. 1 bis 3 AMG genannten Voraussetzungen versagt werden darf, führt diese im Gesetz angelegte Struktur regelmäßig nicht zur Versagung, sondern zu Änderungen und Ergänzungen der Anträge im laufenden Verfahren.

Anm: Die Rubrizierung der Frage nach den *Ergebnissen der Beratungen* unter der Überschrift „Angaben zur Infrastruktur“ mag zur Heterogenität der Antworten beigetragen haben. So ist diese Frage beispielsweise auch rein prozedural verstanden worden.



2. Angaben zur Validierung von Bewertungen

Den Bewertungen der Ethik-Kommissionen liegen im Wesentlichen die gesetzlichen Bestimmungen, berufsrechtliche Regelungen und wissenschaftliche Standards sowie die Deklaration von Helsinki und die Leitlinien zur Guten Klinischen Praxis der Internationalen Harmonisierungskonferenz zugrunde.

Bereits aus den Anforderungen, die der Gesetzgeber u. a. in § 40 Abs. 1 AMG und § 42 Abs. 1 S. 7 Nr. 2 AMG ergibt sich, dass die Ethik-Kommissionen ihre Bewertung in Übereinstimmung mit dem medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisstand treffen. Dies beinhaltet u. a., dass nur solche Anträge zustimmend bewertet werden, deren Nutzen-Risiko-Abwägung positiv beurteilt wurde.

Zudem haben Maßnahmen des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen erheblich zur Harmonisierung und Strukturierung beigetragen (z. B. Mustersatzung, Musterformulare). In der Regel werden die Unterlagen zunächst durch die Geschäftsführung der Ethik-Kommission einer standardisierten Vorprüfung (mittels Checkliste) auf formale Vollständigkeit unterzogen und dann die inhaltliche Bewertung in einer Sitzung vorgenommen. Die Beratung in der Kommissionssitzung wird überwiegend durch einen Fachberichterstatter unter Einbeziehung von aktuellen Literaturrecherchen und Therapieleitlinien vorbereitet.

Auf Grundlage der Berichterstattung in der Kommissionssitzung und der sich daran anschließenden Diskussion erfolgt die Beurteilung der ärztlichen Vertretbarkeit und die Entscheidung, ob z. B. Änderungen im Prüfplan und der Patienteninformation notwendig sind, bevor eine zustimmende Bewertung erteilt werden kann. Bei wesentlichen Bedenken kann eine Anhörung des Sponsors durchgeführt werden.

Die überwiegende Mehrzahl der Ethik-Kommission gab an, dass es zu keinen unterschiedlichen Bewertungen in der Frage der ärztlichen Vertretbarkeit einer klinischen Prüfung gekommen sei. Dies betraf auch die Einschätzung durch andere beteiligte Kommissionen bei Multizenterstudien. Von unterschiedlichen Bewertungen wurde nur von zwei Ethik-Kommissionen (LÄKRP und LÄKTH) berichtet. Aus den Beurteilungen von multizentrischen klinischen Prüfungen durch andere federführende Ethik-Kommissionen ließen sich vereinzelt Hinweise für Unterschiede in der Bewertung der Nutzen-Risiko-Relation und der ärztlichen Vertretbarkeit ableiten. Dies betraf insbesondere lang dauernde, placebokontrollierte Studien mit chronisch kranken Patienten zu (z. B. Atemwegserkrankungen, Diabetes mellitus, chronisch entzündliche Systemerkrankungen).

Wurden von weiteren beteiligten Ethik-Kommissionen Fragen und/oder Mängel zum Studiendesign aufgeworfen, so wurden diese in die Stellungnahme an den Antragsteller eingearbeitet (BLÄK).



Bei der Beurteilung des minimalen Risikos und der minimalen Belastung wurde von keiner der federführenden Ethik-Kommissionen von einer abweichenden Stellungnahme einer Ethik-Kommission berichtet.

3. Angaben zur Beteiligung von Ethik-Kommissionen bei der Überwachung von klinischen Prüfungen

Nach geltendem Recht ist grundsätzlich die zuständige Verwaltungsbehörde des Landes gem. § 64 AMG für die Überwachung der klinischen Prüfungen zuständig und hierfür in § 66 AMG mit Befugnissen ausgestattet.

Die Ethik-Kommissionen sind in der Regel nur indirekt bei der Überwachung von Studien beteiligt, indem sie gemäß § 13 GCP-V über bekannt gewordene Verdachtsfälle von unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen (SUSAR-Meldungen) unterrichtet werden bzw. über Änderungen in Erkenntnissen zur Prüfsubstanz durch die Vorlage einer aktualisierten Version der Investigator's Brochure informiert werden. Darüber hinaus sind seitens des Sponsors entsprechende Berichte vorzulegen.

Sollten sich aus diesen Informationen im Verlauf der einzelnen klinischen Prüfung Anhaltspunkte für eine Verschiebung der Nutzen-Risiko-Bewertung ergeben, erfolgt eine erneute Anhörung des Sponsors. Kann keine Klärung erreicht werden, wird die Bundesoberbehörde eingeschaltet. Regelungen zum Abbruch der Studie erstreckten sich ausschließlich auf die gemäß § 13 GCP-V zu erfolgende Information über die Beendigung der klinischen Prüfung.

Einige Studien werden auch von den Sponsoren unterbrochen oder vorzeitig abgebrochen. Aufgrund der im Verlauf von Studien bekannt gewordenen unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen oder bekannt gewordenen Verdachtsfälle werden nachträgliche Änderungen im Sinne des § 10 GCP-V vorgenommen.

Die Ethik-Kommissionen berichten überwiegend, dass ihnen in großem Umfang SUSAR-Meldungen zugeleitet werden. So lagen in einem Fall zu einer einzigen Studie seit 2005 über 1500 Einzelmitteilungen vor.

Die Zusendung der sog. SUSAR stellt nach Ansicht einiger Ethik-Kommissionen ein erhebliches Problem dar, da die einzelnen Begrifflichkeiten von einigen Sponsoren nicht nach wissenschaftlichem Standard wahrgenommen würden. Dies führe bei einigen Studien zu einer „uncharakteristischen Informationswolke, aber nicht zu einem beurteilbaren Sicherheitssignal“ (LÄKRP). Eine Ethik-Kommission (ÄKSL) spricht von einem „Dilemma“, da die Meldungen bei einigen Studien zu einem „diffusen uncharakteristischen Informationswust“ führten, ohne dass daraus ein beurteilbares Fazit zu erkennen gewesen sei. Es bestünde das Risiko der „Desinformation durch Überinformation“ (ÄKWL).



Eine Ethik-Kommission (LÄKRP) berichtet, dass auf Grund der eingehenden Meldungen in zwei großen multinationalen Studien deren Federführung sie innehatte frühzeitig eine Verschiebung der Nutzen-Risiko-Relation festgestellt werden konnte. In einem Fall wurde eine vorübergehende Unterbrechung vorgenommen, um zusätzliche Sicherheitsmaßnahmen zu implementieren. In einer zweiten klinischen Prüfung wurde die Rekrutierung neuer Patienten in Deutschland auf Grund der hiesigen Bewertung gestoppt.

Regelungsbedarf wird für das Zusammenwirken der Ethik-Kommissionen mit den zuständigen Verwaltungsbehörden des Landes gesehen. Nach den bisherigen Erfahrungen fehlen kommunalen und Landesbehörden teilweise die rechtlichen Befugnisse und strukturellen Voraussetzungen, u. a. weil sie für ihre Aufgabenwahrnehmung nicht hinreichend ausgestattet sind.

Anregungen aus den Erfahrungen der Ethik-Kommissionen

- Angesichts der mangelnden Handlungsbefugnisse der Ethik-Kommissionen bei der Überwachung von Studien wird angeregt (BLÄK), das Melden einzelner SUSAR's an die Ethik-Kommissionen daraufhin zu überdenken, ob die Einzelfallmeldungen im Hinblick auf die Aufgaben der Bundesoberbehörden (Pharmakovigilanz) nicht ausschließlich diesen gemeldet werden sollten, da nur diese exekutive Möglichkeiten besitzen.
Der zuständigen Ethik-Kommission sollte dann jedoch weiterhin ein jährlicher Bericht über die neuen Erkenntnisse zu Wirksamkeit/Sicherheit vorgelegt werden.
- Es erscheint erforderlich, Kriterien für die Bewertung einer „geeigneten Einrichtung“ und des „angemessen qualifizierten Prüfers“ im Sinne von § 40 Abs. 1 S. 3 Nr. 5 AMG zu entwickeln.
- In einem Bundesland (ÄKN) wurden die Aufgaben nach § 64 AMG von den aufgelösten Bezirksregierungen auf die Staatlichen Gewerbeaufsichtsämter übertragen. Da § 40 Abs. 1 S. 3 Nr. 5 AMG die Ethik-Kommission anweist, die Eignung von Prüfern und Prüfstellen zu bewerten, sei ein geregelter Zusammenwirken von Gewerbeaufsichtsämtern und Ethik-Kommission dringend erforderlich. Die Kommission hat in mehreren Fällen zusätzliche Maßnahmen ergriffen, Prüfärzte zu Gesprächen vorgeladen und in einem Fall die Prüfstelle vor Ort inspiziert. Gleichwohl wäre nach Ansicht der Ethik-Kommission die Kenntnis der Prüfberichte der Staatlichen Gewerbeaufsichtsämter eine wertvolle Information für die Kommission bei der Beurteilung der Eignung von Prüfern und Prüfstellen.
Die Ethik-Kommission regt daher an, das Zusammenwirken von zuständiger Behörde und Ethik-Kommission dringend im AMG zu regeln
- Eine Ethik-Kommission (ÄKNO) hat bei einer Studie die Arzneimittelüberwachungsbehörde um eine Überwachung der Durchführung der klinischen Prüfung gebeten.



Die Ethik-Kommission regt die Schaffung einer gesetzlichen Grundlage und die Regelung der Informationswege von der Ethik-Kommission zu den Arzneimittelüberwachungsbehörden des Landes oder der Bundesoberbehörde an.

- Eine Ethik-Kommission (ÄKWL) kritisiert, dass die Befugnisse der Ethik-Kommissionen während des Verlaufs einer klinischen Prüfung (Auflagen, Suspendierung der Studie, Rücknahme und Widerruf etc.) nicht klar geregelt und daher rechtlich umstritten seien. Die Ethik-Kommission regt eine gesetzliche Klarstellung ähnlich § 42a AMG an.

4. Angaben zu Placebostudien

Die klinisch kontrollierte Studie beruht auf einem Vergleich. Ein einfacher Vergleich ist die Gegenüberstellung der Nichtbehandlung mit einer neuen Behandlung. Damit die Nichtbehandlung nicht als solche erkennbar wird, kann ein Scheinpräparat (Placebo) eingesetzt werden. Placebos dürfen nach überwiegender Auffassung bei minimalen Risiken und bei Erkrankungen eingesetzt werden, für die noch keine Standardtherapie entwickelt wurde. Sobald jedoch die Möglichkeit einer Standardbehandlung besteht, ist der Placebo-Einsatz an sich nicht zulässig. Jedenfalls sollte die Beweislast, dass die Standardbehandlung nicht besser als ein Placebo wirkt, beim Antragsteller liegen.

In praxi sind im Wesentlichen sogenannte Phase-I-Studien (Probandenstudien; kein Risiko für die Placebo-Gruppe) zu unterscheiden von Therapiestudien (Patientenstudien; Verum vs. Placebo, häufig nach *Add-on*-Prinzip: Standardtherapie in Kombination mit Verum vs. Standardtherapie in Kombination mit Placebo).

Angesichts dessen wurde seitens der Ethik-Kommissionen auf die unzureichend differenzierte Fragestellung hingewiesen.

Die Ethik-Kommissionen sollten insbesondere angeben,

- ob Placebostudien genehmigt wurden,
- ob darunter Studien an Minderjährigen waren und wenn ja in welcher Zahl,
- bei welchen Krankheiten Placebostudien genehmigt wurden,
- in wie vielen Fällen Standardtherapien existierten.

Die folgende Tabelle zeigt die Zahl der beratenen bzw. genehmigten Placebostudien insgesamt sowie die Zahl der Placebostudien unter Beteiligung von Minderjährigen.



Tabelle 4:
Anzahl der beratenen Placebostudien seit Inkrafttreten der 12. AMG-Novelle

Ethik-Komm.	2004 (8/04 – 12/04)		2005		2006		Standard-Therapie (ST) vorhanden?
	Placebo-stud ges.	Einbezug Mind.jähr.	Placebo-stud ges.	Einbezug Mind.jähr.	Placebo-stud ges.	Einbezug Mind.jähr.	
BLÄK	5	1	15	—	19	1	k. A.
LÄKB	k. A.	k. A.	28	1	51	—	k. A.
ÄKHH	k. A.	k. A.	6	—	8	—	k. A.
LÄKH	2 ¹	—	14 ²	—	18 ³	—	siehe Fußnoten
ÄKN	insgesamt 18 Placebostudien zustimmend beraten					—	in 7 Fällen existierten ST
ÄKNO	12	—	37	—	31	1	zu allen Studien existierten ST
LÄKRP	30 % der Studien placebokontrolliert. 6 mit Einbezug Minderjähriger.						etablierte ST nicht hinreichend belegt.
ÄKSL	8 Placebostudien mit Beteiligung von Minderjährigen						nur leichte Erkrankungen
ÄKST	Ja, aber keine genaueren Angaben.						k. A.
LÄKTH	2 genehmigt, 56 mitberaten, 9 Zweitvotum erteilt						zu allen Studien existierten ST
ÄKWL	Ja, Anzahl statistisch nicht erfasst. 3 mit Beteiligung v. Minderjährigen						allgem. nicht erfasst.
LÄKBW ⁴	k. A.	k. A.	7	0	6	0	nein

¹ 1 Studie ohne ST, eine Studie zusätzlich zur ST.

² 9 Studien ohne ST, 5 Studien zusätzlich zur ST.

³ 5 Studien ohne ST, 13 Studien zusätzlich zur ST.

⁴ Die LÄKBW hat sich in ihrer Antwort beschränkt auf Placebo-kontrollierte Therapiestudien, bei denen die Patienten in der Placebogruppe keine medikamentöse (Standard-)Therapie erhalten.

Die Berichte der Ethik-Kommission zeigen, dass bzgl. der Genehmigung von placebo-kontrollierten Studien ein ausgeprägtes Problembewusstsein in Bezug auf die ethische Vertretbarkeit besteht. Das Problem solcher Studien sei, dass eine medizinisch notwendige Standardtherapie gegebenenfalls vorenthalten werde, was ethisch und ärztlich nicht vertretbar sei.

Studien mit einem Placeboarm würden kritisch auf die Einhaltung einer ethisch vertretbaren Nutzen-Schaden-Relation zum Schutz des Patienten geprüft (ÄKST).

Die Teilnehmer des Placeboarms seien in der Regel entweder nur leichter erkrankt oder bedürften grundsätzlich eigentlich keiner medikamentösen Therapie, so dass ein Auslassversuch durchaus angezeigt sein könne (ÄKSL).

Eine Ethik-Kommission (LÄKTH) gab an, dass bei allen beurteilten Studien Standardtherapien existierten, d. h. die Patienten blieben nie unbehandelt, was nach Ansicht der Ethik-Kommission ethisch auch nicht vertretbar wäre. Nur bei Studien mit gesunden Probanden sei



es möglich, dass auch nur gegen Placebo getestet werde.

Um irreversible Schäden zu vermeiden, werde Wert darauf gelegt sicherzustellen, dass adäquate Kriterien für eine vorzeitige Herausnahme eines Patienten aus der Studie formuliert werden und/oder eine angemessene „Escape-Medikation“ vorhanden ist und darüber hinaus in jedem Fall unmissverständlich über die Placebokontrolle aufgeklärt wird (BLÄK).

Wird Placebo als Kontrollsubstanz verwendet, befindet sich die Ethik-Kommission nach Angabe einer Ethik-Kommission (BLÄK) häufig in einem Spannungsfeld aus

- der Frage der ethischen Vertretbarkeit
- der Beachtung der Deklaration von Helsinki und hier insbesondere der Washington-Erklärung,
- der Forderung der Zulassungsbehörden, Placebokontrollgruppen einzurichten sowie
- der Auseinandersetzung mit durch den Antragsteller hinzugezogenen juristischen Sachverständigen, wenn die Ethik-Kommission Bedenken gegen eine Placebogruppe formuliert.

Hierbei könne die Ethik-Kommission in Einzelfällen vor die Entscheidung zwischen rechtlichen und ethischen Erfordernissen gestellt sein, "die nicht selten in einem Widerspruch stehen" (BLÄK).



Krankheiten, zu denen Placebostudien genehmigt wurden

Die von den Ethik-Kommissionen genannten Krankheiten, zu denen Placebostudien beraten bzw. genehmigt wurden, sind im Folgenden zur besseren Übersicht nach ICD-10-Kapiteln gegliedert:

A00 - B99	Bestimmte infektiöse und parasitäre Krankheiten
C00 - D48	Neubildungen
D50 - D90	Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe sowie bestimmte Störungen mit Beteiligung des Immunsystems
E00 - E90	Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten
F00 - F99	Psychische und Verhaltensstörungen
G00 - G99	Krankheiten des Nervensystems
H00 - H59	Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde
H60 - H95	Krankheiten des Ohres und des Warzenfortsatzes
I00 - I99	Krankheiten des Kreislaufsystems
J00 - J99	Krankheiten des Atmungssystems
K00 - K93	Krankheiten des Verdauungssystems
L00 - L99	Krankheiten der Haut und der Unterhaut
M00 - M99	Krankheiten des Muskel- Skelett-Systems und des Bindegewebes
N00 - N99	Krankheiten des Urogenitalsystems
O00 - O99	Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett
P00 - P96	Bestimmte Zustände, die ihren Ursprung in der Perinatalperiode haben
Q00 - Q99	Angeborene Fehlbildungen, Deformitäten und Chromosomenanomalien
R00 - R99	Symptome und abnorme klinische und Laborbefunde
S00 - T98	Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen

Bestimmte infektiöse und parasitäre Krankheiten

- akute Hepatitis B
- Hepatitis B
- HIV-Infektionen
- schwere Sepsis
- Vakzine

Neubildungen

- diverse hämatologisch-onkologische Studien
- überexperimentierter metastasierter Brustkrebs
- "Krebspatienten"
- Mammakarzinom



- metastasiertes Nierenzellkarzinom
- Neurotoxizität der medikamentösen Therapie des metastasierten Dickdarmkarzinoms
- NSCLC (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) (3 x)
- pädiatrisch/onkologischen Bereich (4 x)

Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe

- chronische idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP)

Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten

- Diabetes + Komplikationen
- Diabetes mellitus Typ 2 (4 x)
- Diabetes Mellitus
- distale schmerzhaft diabetische Neuropathie
- Dyslipidämie (2 x)
- eingeschränkte Glucosetoleranz
- Fettstoffwechselstörungen (Triglyceride)
- Karzinoid
- schmerzhaft diabetische Neuropathie

Psychische und Verhaltensstörungen

- ADS-Bereich (2 x)
- Bipolar I Störungen
- depressive Episode
- generalisierte Angststörung/Angsterkrankung
- Hypoactive Sexual Desire Disorder
- Major Depression
- soz. Angststörung
- Unruhe und Schlafstörungen

Krankheiten des Nervensystems

- (idiopathisches) Restless Legs Syndrom (3 x)
- Alzheimer (2 x)
- Beeinträchtigung des Standgleichgewichts und der neuromuskulären Funktionen
- Neuropathie (2 x)
- Migräne
- Multiple Sklerose
- Parkinson-Krankheit (5 x)
- Partielle Epilepsie
- postherpetische Neuralgie



Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde

- Rhinokonjunktivitis

Krankheiten des Ohres und des Warzenfortsatzes

- Tinnitus

Krankheiten des Kreislaufsystems

- Akute symptomatische isolierte oberflächl. Thrombophlebitis der unteren Extremitäten
- arterielle Bypass-Operation (high-risk CABG surgery).
- COPD (2 x)
- dekompensierte Herzinsuffizienz
- "Herzkrankheiten"
- Hypertonie
- nicht valvuläres Vorhofflimmern,
- Schlaganfall
- Vorhofflimmern/Vorhofflattern (2 x)

Krankheiten des Atmungssystems

- akute Bronchitis (2 x)
- Allergien (Pollen, Rhinitis, Sinusitis, Conjunktivitis) (2 x)
- allergische Rhinitis
- chronisch obstruktive Lungenerkrankung (2 x)
- chronische Lungenerkrankung
- Halsschmerzen
- persistierendes Asthma (4 x)

Krankheiten des Verdauungssystems

- Aktive Colitis ulcerosa
- opioidinduzierte Darmdysfunktion
- Reizdarm (mit Durchfall) (2 x)
- Symptome der gastroösophagealen Refluxerkrankung

Krankheiten der Haut und der Unterhaut

- atopische Dermatitis
- Glabellafalten
- "Hauterkrankung"
- leichte bis mittelschwere Akne vulgaris
- mäßig bis schwere chronische Psoriasis vom Plaque Typ (2 x)
- mittelschwere atopische Dermatitis



- Urticaria
- Keratosen (2 x)

Krankheiten des Muskel- Skelett-Systems und des Bindegewebes

- aktive rheumatoide Arthritis
- Fibromyalgie
- Kniegelenksarthrose
- Osteoarthritis
- primäre Hüftarthrose
- Rheumatoide Arthritis
- Rückenschmerz (2 x)

Krankheiten des Urogenitalsystems

- benigne Prostatahyperplasie (3 x)
- Erektile Dysfunktion (2 x)
- Schmerzen bei Zahnextraktion
- überaktive Blase (4 x)
- Mastalgie

Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen

- Hüftfraktur
- Verstauchungen, Quetschungen

Sonstige

- Postoperative Übelkeit, Erbrechen

5. Angaben zu Erfahrungen mit dem Mitberatungsverfahren bei Multizenterstudien

§ 8 Abs. 5 GCP-V regelt, dass multizentrische Studien, die im Geltungsbereich des AMG in mehr als einer Prüfstelle durchgeführt werden, von der federführenden Ethik-Kommission im Benehmen mit den beteiligten Ethik-Kommissionen bewertet wird. Die beteiligten Ethik-Kommissionen prüfen die Qualifikation der Prüfer und die Geeignetheit der Prüfstellen in ihrem Zuständigkeitsbereich.

Das Feedback der Ethik-Kommission zum Mitberatungsverfahren ist überwiegend positiv. Die Erfahrungen gäben kaum Anlass zu grundlegenden Änderungswünschen. Die Ethik-Kommissionen stimmen insgesamt darin überein, dass die in der GCP-V genannten Fristen eingehalten werden konnten.



Mehrere Ethik-Kommissionen (vgl. u. a. LÄKH, LÄKRP, ÄKSL, ÄKST, LÄKTH, ÄKWL) berichten, die beteiligten Ethik-Kommissionen hätten neben der pflichtgemäßen Stellungnahme zur Eignung/Qualifikation der Prüfstellen/Prüfer in ihrem Geltungsbereich auch Hinweise zur ethisch-rechtlichen Vertretbarkeit und der wissenschaftlichen Qualität der beantragten Studie gegeben. Dadurch seien der federführenden Ethik-Kommission z. T. wertvolle Beiträge zugeleitet worden, die bei der Beratung der entsprechenden Studie von den Mitgliedern der Ethik-Kommission diskutiert worden seien und zu einem Mehr an Patientensicherheit und Transparenz geführt hätten (LÄKH).

Die interne Mitberatung (Benehmensregel) habe sich als ein wichtiges Instrument herausgestellt, um im ethischen Diskurs Patientensicherheit und ärztliche Vertretbarkeit der Forschung am Menschen so umfassend wie möglich zu prüfen. Die erfahrenen Mitglieder der beteiligten Ethik-Kommissionen hätten dazu entscheidend beigetragen. In nahezu allen klinischen Prüfungen haben sich Ethik-Kommissionen - wenn sie federführend war - einen oder mehrere inhaltliche Punkte von beteiligten Ethik-Kommissionen zueigen gemacht, bzw. sie wurden durch gleich lautende Stellungnahmen beteiligter Ethik-Kommissionen in ihrer Beurteilung gestärkt.

Die Ausgestaltung des Benehmensverfahrens solle weiterhin den Ethik-Kommissionen überlassen und nicht näher gesetzlich geregelt werden (ÄKWL).

Gerade die Bewertung der lokal beteiligten Prüfzentren durch eine ortsnahe Kommission (ggf. der berufsrechtlich zuständigen Ärztekammer) hat sich bewährt und ist unverzichtbar für die Beurteilung der Sicherheit und Qualität der Patientenversorgung vor Ort. Einen ähnlichen Prüfauftrag hätten weder die federführende Kommission noch die zuständige Bundesoberbehörde. Eine sachgerechte Beurteilung der Prüfzentren könne jedoch nur durch eine ortsnahe und mit den dortigen Gegebenheiten vertraute Institution erfolgen.

Die Benehmensregel nach AMG und GCP-V habe eindeutig nicht zu einer Verzögerung der Beratung geführt. Eine Ethik-Kommission berichtet, dass auch mehr als 2 Jahre nach der AMG-Novellierung noch etwa 40% aller Anträge aus der Industrie formale Mängel aufwiesen, wodurch der Sponsor selbst eine zeitliche Verzögerung von mindestens 14 Tagen auslöse. Insbesondere die Übersetzung vom Englischen ins Deutsche in den oft viel zu langen Patienteninformationen lasse vielfach sehr zu wünschen übrig (ÄKSL).



Anregungen aus den Erfahrungen der Ethik-Kommissionen

- Der Zeitrahmen, insbesondere bei umfangreichen Amendments ist nach Angaben einer Ethik-Kommission (BLÄK) zu kurz bemessen, auch wenn weitgehend die Fristen eingehalten werden könnten. Das Verfahren bei der Beratung im Verlauf der Studie, z. B. durch die Beurteilung von Amendments etc. sei sehr aufwändig und könne deutlich gestrafft werden.

Diese Ethik-Kommission spricht sich für eine Stärkung des Mitberatungsmodells beim Erstberatungsantrag aus. Aus dem „Vier-Augen-Prinzip“ (mindestens zwei Kommissionen sind beteiligt) resultiere sowohl eine Verbesserung des Studiendesigns als auch der Patientensicherheit.

- Die bei Multicenterstudien häufig durch Mängellisten unterbrochene Zeituhr sollte für den Sponsor, der es in der Kürze der 10-Tagesfrist kaum schaffen kann, um weitere 10 Tage verlängert werden (ÄKSL).
- Bei der Bewertung von Anträgen hat sich nach Angaben einer Ethik-Kommission (ÄKN) die Prüfung der Qualifikation eines Prüfers und der Eignung einer Prüfstelle aufgrund fehlender allgemeinverbindlicher Kriterien als problematisch herausgestellt. Die Ethik-Kommission habe für ihren Bereich festgelegt, dass der Prüfarzt ein Facharzt sein muss. Dabei müsse die jeweilige Krankheit, zu deren Behandlung das zu prüfende Arzneimittel angewendet werden soll, Inhalt der entsprechenden Weiterbildung sein. Andernfalls müsse ein entsprechender Fortbildungsnachweis erbracht werden.

Hier wird die Notwendigkeit einer entsprechenden bundesweiten Harmonisierung des Vorgehens gesehen.

- Eine Ethik-Kommission (ÄKNO) empfiehlt die Klärung der folgenden Probleme in der GCP-V:
 1. Von den Ethik-Kommissionen werde der Prüfauftrag der beteiligten Ethik-Kommissionen unterschiedlich ausgelegt. Während ein Teil der Ethik-Kommissionen ausschließlich die Qualifikation der in ihrem Zuständigkeitsbereich praktizierenden Prüfer und die Eignung der Prüfstellen beurteilte, legten andere Ethik-Kommissionen die Vorschrift des § 8 Abs. 5 Satz 1 GCP-V dahingehend aus, dass die federführende Ethik-Kommission mit der beteiligten Ethik-Kommission das Benehmen zur klinischen Prüfung herstellt, d. h. die beteiligten Ethik-Kommissionen dann Hinweise zur Studie geben können. Eine Klarstellung der Aufgabe der beteiligten Ethik-Kommission in der GCP-V sei erforderlich.
 2. Bzgl. der vorzulegenden Unterlagen im Mitberatungsverfahren; insbesondere die Vorlage von Erklärungen, solle in der GCP-V klar geregelt werden, welche Erklärungen im Mitberatungsverfahren abgegeben werden müssen (z. B. § 7 Abs. 3 Nr. 4 GCP-V:



Erklärung zur Einbeziehung möglicherweise vom Sponsor oder Prüfer abhängiger Personen).²

3. Wünschenswert sei auch die Klärung der Frage, ob Sponsoren monozentrische Studien durch Prüfstellennachmeldungen im Sinne des § 10 Abs. 4 GCP-V zu multizentrischen Studien ändern können. Hier könne eine Umgehung der Vorschrift des § 8 Abs. 5 GCP-V vorliegen.

6. Angaben zu Erfahrungen mit den Regelungen zum Datenschutz

Die Ethik-Kommissionen haben bezüglich der Einhaltung der Datenschutzbestimmungen zum Teil sehr unterschiedliche Erfahrungen gemacht. Der Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen hatte nach Umsetzung der EU-Richtlinie 2001/20/EG ein Merkblatt zum Datenschutz herausgegeben. Dies habe maßgeblich dazu beigetragen, dass die Formulierungen in den Patienteninformationen und Einwilligungserklärungen den rechtlichen Anforderungen angepasst werden konnten.

Dennoch besteht überwiegend die Auffassung, dass die datenschutzrechtlichen Regelungen (nicht nur aus § 40 Abs. 2 a AMG, sondern auch aus BDSG, Landesdatenschutz- und Landesgesundheitsdatenschutzgesetzen) außerordentlich komplex und für den Rechtsanwender kaum zu durchschauen seien. Sie werden folglich von den wenigsten Antragstellern korrekt umgesetzt. Dabei bestehen kaum Bedenken hinsichtlich der Datensicherheit und –integrität, vielmehr entstehen Probleme bei der formalen Umsetzung in Antragsunterlagen und Patientenaufklärungen.

Entsprechend verzeichnete die Mehrzahl der Kommissionen z. T. erhebliche Mängel, insbesondere in den Erstversionen der Anträge. Beispielsweise werde die geforderte Pseudonymisierung vielfach nicht eingehalten (LÄKH), da weiter Initialen und Geburtsdatum der Studienteilnehmer in den *Case-Report-Forms* verwandt werden.

Insgesamt haben der datenschutzrechtliche Beratungsbedarf und entsprechende Auflagen der Ethik-Kommission erheblich zugenommen. Es zeige sich regelmäßig ein geringer Kenntnisstand bei den Antragstellern, oft mangelndes Verständnis für den Datenschutz, sodass ein großer Einsatz der Ethik-Kommission und der zuständigen Datenschutzbehörden erforderlich ist, um einen den rechtlichen Anforderungen genügenden Datenschutz in klinischen Prüfungen sicherzustellen.

² Bzgl. der Anforderungen, die zur Eignung der Prüfstelle und die Qualifikation des Prüfers zu stellen sind, wird auf die Ausführungen in Abschnitt 4. verwiesen.



7. Einlegung von Rechtsmitteln oder Rechtsbehelfen durch Antragsteller oder Prüfungsteilnehmer

Nach den Angaben der Ethik-Kommissionen sind nur in zwei Fällen Rechtsmittel oder Rechtsbehelfe von den betroffenen Antragstellern oder Prüfungsteilnehmerinnen oder Prüfungsteilnehmern eingelegt worden (BLÄK, LÄKRP), wobei bislang nur in einem Fall dem Widerspruch stattgegeben wurde (BLÄK).

8. Allgemeine Bemerkungen oder Zusammenfassungen

Insgesamt lassen die vorliegenden Angaben den Schluss zu, dass die Ethik-Kommissionen der Landesärztekammern die mit der Novellierung des AMG verbundenen gestiegenen Anforderungen des Bewertungsverfahrens strukturell und verwaltungsorganisatorisch bewältigen. Insofern besteht kein Anlass für grundlegende Strukturänderungen der Bewertung durch Ethik-Kommissionen.

Nach der Novellierung des AMG werden im Wesentlichen folgende Bereiche als diskussions- oder verbesserungswürdig eingeschätzt:

- Bewertung der Eignung von Prüfzentren und Prüfern gemäß § 40 Abs. 1 S. 3 Nr. 5 AMG,
- Austausch zwischen den Ethik-Kommissionen, den Landesärztekammern und den zuständigen Behörden bei der Überwachung von klinischen Prüfungen gemäß § 64 i. V. m. § 66 AMG,
- Handhabung von SUSAR-Meldungen gemäß § 13 GCP-V.