

12.AMG-Novelle – Erfahrungen nach Inkrafttreten

Verfahren der Ethik-Kommissionen

Ablauf und Kriterien

Besonderheiten bei multizentrischen Studien

Prof.Dr.med. Elmar Doppelfeld

Vorsitzender des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-
Kommissionen

Präsident des Lenkungsausschusses „Bioethik“ des Europarates

7.DGRA-Jahreskongress

9./10.Juni 2005 in Bonn

Rechtliche Rahmenbedingungen

Europäische Union

- **Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln.**
 - Befürwortende Stellungnahme der Ethik-Kommission **und** keine mit Gründen versehenen Einwände der zuständigen Behörde
 - Legaldefinitionen
 - System von Ethik-Kommissionen
 - 1 Votum bei multizentrischen Studien
 - Regelfrist: 60 Tage

Deutschland

- 12. Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 30. Juli 2004
- „GCP-Verordnung“ vom 9. August 2004
- Landesheilverufs- /Landeshochschulgesetze
- Landesverwaltungsrecht

Allgemeine Voraussetzungen der Klinischen Prüfung

(AMG § 40 Abs.1 Satz 2)

„Die klinische Prüfung eines Arzneimittels bei Menschen darf vom **Sponsor** nur begonnen werden, wenn die zuständige Ethik-Kommission diese nach Maßgabe des § 42 Abs.1 zustimmend bewertet und die zuständige Bundesoberbehörde diese nach Maßgabe des § 42 Abs.2 genehmigt hat.“

Legaldefinitionen

(AMG §4 , Auszug)

- „Sponsor ist eine natürliche oder juristische Person, die die Verantwortung für die Veranlassung, Organisation und Finanzierung einer klinischen Prüfung bei Menschen übernimmt.“
- „Prüfer ist in der Regel ein für die Durchführung der klinischen Prüfung bei Menschen in einer Prüfstelle verantwortlicher Arzt oder in begründeten Fällen eine andere Person, deren Beruf auf Grund seiner wissenschaftlichen Anforderungen und der seine Ausübung voraussetzenden Erfahrungen in der Patientenbetreuung für die Forschung am Menschen qualifiziert.“

Hauptprüfer: Leiter einer Gruppe von Prüfern in einer Prüfstelle

Leiter der klinischen Prüfung: vom Sponsor benannter Prüfer bei Prüfung an mehreren Prüfstellen

Begriffsbestimmungen

(„GCP-Verordnung“ § 3)

- „Multizentrische klinische Prüfung ist eine nach einheitlichem Prüfplan in mehr als einer Prüfstelle durchgeführte klinische Prüfung, wobei sich die weiteren Prüfstellen auch in anderen Mitgliedstaaten der Europäischen Union oder in Drittstaaten befinden können.“
- Weitere Begriffsbestimmungen:
 - Prüfplan
 - Betroffene Person
 - Einwilligung nach Aufklärung
 - Ethik-Kommission
 - Prüfpräparat
 - Prüferinformation
 - Inspektion

Verfahren bei der Ethik-Kommission, Genehmigungsverfahren bei der Bundesoberbehörde (AMG § 42, Auszug)

„Die nach § 40 Abs. 1 Satz 2 erforderliche zustimmende Bewertung der Ethik-Kommission ist vom Sponsor bei der nach Landesrecht für den Prüfer zuständigen unabhängigen interdisziplinär besetzten Ethik-Kommission zu beantragen.“(Hauptprüfer,LKP)

„Das Nähere zur Bildung, Zusammensetzung und Finanzierung der Ethik-Kommission wird durch Landesrecht bestimmt“

- Ethik-Kommission:
 - Sponsor hat alle zur Bewertung notwendigen Angaben und Unterlagen vorzulegen
 - Eigene wissenschaftliche Erkenntnisse, Sachverständige beiziehen oder Gutachten einholen,insbesondere bei Prüfung an Minderjährigen, obligat bei xenogenen Zelltherapeutika oder Gentransfer Arzneimitteln
 - Entscheidung innerhalb einer Frist von höchstens 60 Tagen

Ethik-Kommissionen nach Landesrecht

- Regelfall: bei Medizinischen Fakultäten und bei Ärztekammern
- Ausnahmen: Ethik-Kommissionen des Landes Bremen und des Landes Berlin (ab 1. Oktober 2005)
- Änderung der Landesheilberufs/-hochschulgesetze u.a. im Hinblick auf Sponsoren als Antragsteller und Haftpflichtfragen.
- **Beispiel:** Heilberufsgesetz NRW vom 1. März 2005 (§ 7)
 - (1) Die Ärztekammern errichten Ethikkommissionen zur Beratung ihrer Kammerangehörigen in berufsrechtlichen und berufsethischen Fragen sowie zur Wahrnehmung bundes- oder landesrechtlich einer öffentlich-rechtlichen Ethikkommission zugewiesener Aufgaben. Die Ethikkommissionen nehmen die Aufgaben nach den §§ 40 bis 42 Arzneimittelgesetz,....wahr.
 - (6) Abschluss einer Haftpflichtversicherung
 - (7) Die an den Medizinischen Fachbereichen der Hochschulen errichteten Ethikkommissionen treten für den Hochschulbereich an die Stelle der Ethikkommissionen der Ärztekammern. Die Absätze 1 bis 5 gelten entsprechend.
- In anderen Bundesländern: ähnliche Tendenzen, z.T. Übernahme der Staatshaftung für universitäre Ethik-Kommissionen

Antragstellung

(„GCP-Verordnung“ §7)

- Der Sponsor reicht in schriftlicher Form bei der zuständigen Ethik-Kommission einen Antrag auf zustimmende Bewertung der klinischen Prüfung ein
- Multizentrische Studie: jede für einen Prüfer zuständige Ethik-Kommission erhält **zeitgleich** eine Kopie des Antrags und der Unterlagen
- Die nach § 42 Abs.1 Satz 2 für den Leiter der klinischen Prüfung zuständige Ethik-Kommission ist federführend für die Bearbeitung multizentrischer Studien
- Antrag : 34 Positionen spezifiziert

Bewertung durch die Ethik-Kommission

(„GCP-Verordnung“ § 8)

- Bestätigung eines ordnungsgemäßen Antrages innerhalb von **10 Tagen** nach Eingang oder Aufforderung zur Vervollständigung, der der Antragsteller innerhalb von **14 Tagen** nachzukommen hat!
- innerhalb von höchstens **60 Tagen** nach Eingang des ordnungsgemäßen Antrages übermittelt die zuständige Ethik-Kommission dem Sponsor und der Bundesoberbehörde ihre mit Gründen versehene Bewertung. Während der Prüfung des Antrages: einmalige Anforderung zusätzlicher Informationen, die Frist wird bis zum Eingang dieser Angaben gehemmt!
- Nur eine Prüfstelle: Entscheidung innerhalb von **30 Tagen!**
- Prüfung von Gentransfer-Arzneimitteln: Fristverlängerung auf **90 Tage** und auf insgesamt höchstens **180 Tage** bei externer Begutachtung !
- Multizentrische Prüfungen: die federführende Ethik-Kommission bewertet den Antrag innerhalb von **60 Tagen** im Benehmen mit den beteiligten Ethik-Kommissionen, die die Qualifikation der Prüfer und die Geeignetheit der Prüfstellen prüfen. Mitteilung an die federführende Ethik-Kommission innerhalb von **30 Tagen** nach Eingang des ordnungsgemäßen Antrages.

Praktische Anwendung

- Bestätigung des „ordnungsgemäßen Antrages“
- Antragsmodalitäten
- „im Benehmen mit den beteiligten Ethik-Kommissionen“
- Beiziehung von Gutachtern, Einholung von Gutachten bei Prüfungen an Minderjährigen und Prüfungen von Gentransfer-Arzneimitteln
- Zustimmende Bewertung mit Auflagen/unter Bedingungen

Kriterien der Bewertung

Wissenschaftliche Dignität des Projektes:

Kriterien z.B. Deklaration von Helsinki, Empfehlungen von CIOMS, Forschungsprotokoll des Europarates

Rechtliche Zulässigkeit

Allgemeine Rechtsvorschriften

Spezielle Vorschriften des AMG (Auszug):

Risiko/Nutzen und Bedeutung für die Heilkunde ärztlich vertretbar, Informed Consent einschließlich Angaben über Gesundheit, Person nicht „untergebracht“, Qualifikation des Prüfers und der Prüfstelle, pharmakologisch-toxikologische Prüfung des Arzneimittels, Abschluss einer Versicherung, medizinische Versorgung, besondere Bestimmungen für Minderjährige und besondere Voraussetzungen.

(§40 Abs.1 Satz 3 Nr.2 bis 9, Abs. 4 und § 41).

Ethische Vertretbarkeit

Nachträgliche Änderungen

(„GCP-Verordnung“ § 10)

- Sponsor unterrichtet Ethik-Kommission über den Inhalt und die Gründe einer Änderung
- Die zuständige Ethik-Kommission übermittelt innerhalb von höchstens 20 Tagen nach Eingang der ordnungsgemäßen Mitteilung ihre Bewertung (Besondere Prüfpräparate:Frist von 35 Tagen)
- Fortsetzung der Prüfung erst nach Erhalt der zustimmenden Bewertung und der Genehmigung der Bundesoberbehörde
- Einbeziehung zusätzlicher Prüfstellen nach Beginn einer multizentrischen Prüfung: nur nach zustimmender Bewertung der federführenden Ethik-Kommission! Vorzulegen sind die auf die zusätzlichen Prüfstellen bezogenen Angaben. Jede neu beteiligte Ethik-Kommission erhält eine Kopie des ursprünglichen Antrages und der Unterlagen und der zustimmenden Bewertung der federführenden Ethik-Kommission. Die zustimmende Bewertung gilt als erteilt, wenn die federführende Ethik-Kommissionen nicht innerhalb von 30 Tagen dem Sponsor begründete Bedenken übermittelt..

Unterrichtung der Ethik-Kommission

(„GCP-Verordnung“ §§ 12,13,14)

- Rücknahme oder Ruhen der Genehmigung (**Bundesoberbehörde**)
- Tod einer betroffenen Person (**Prüfer**)
- Meldung durch den **Sponsor**:
- Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung
- Verdachtsfall einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung, die zu einem Todesfall geführt hat oder lebensbedrohlich ist
- Gründe für eine erneute Nutzen-Risiko-Bewertung
- Maßnahmen zum Schutz vor unmittelbarer Gefahr
- Jährlich: Liste mit Verdachtsfällen schwerwiegender Nebenwirkungen (Sponsor)
- Meldung der Beendigung nach 90, des vorzeitigen Abbruchs (Gründe!) nach 15 Tagen; innerhalb 1 Jahres nach Beendigung: Zusammenfassung

12.AMG-Novelle und GCP-Verordnung: Rolle der Ethik-Kommissionen

- Ethik-Kommission nicht mehr beratendes Gremium, eher Institution zum Schutz der Probanden/Prüfungsteilnehmer
- Weiterhin wesentliche Regelungen dem Landesrecht vorbehalten, aber GCP-Verordnung zur Sicherstellung bundeseinheitlichen Verfahrens und einheitlicher Fristen
- Zustimmende Bewertung rechtliche Bedingung für die Durchführung einer klinischen Prüfung, Votum wahrscheinlich Verwaltungsakt, gerichtlich überprüfbar
- „Sponsor“ als Antragsteller zuzulassen, keine Beschränkung auf Ärzte als Kammerangehörige bzw.auf ärztliche Mitglieder Medizinischer Fakultäten
- Gesteigerter Verwaltungsaufwand, Kosten, Fragen der Haftung
- Kaum „dramatische Änderungen“ gegenüber früherer Situation