



**Landesärztekammer Hessen**  
Körperschaft des öffentlichen Rechts



# Forderungen der Ethik Kommission – wieso, weshalb, warum?

**Sebastian Harder**

Conflict of Interest:

- Beratungstätigkeit für Merck KGaA, Boehringer Ingelheim
- Vortragshonorare von Boehringer Ingelheim GmbH, Pfizer GmbH, Daiichi Sankyo GmbH

# Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

---

Sebastian Harder

- ~~1. Anstellungsverhältnis oder Führungsposition~~
2. Beratungstätigkeit
  - Daaichi-Sankyo GmbH
- ~~3. Aktienbesitz~~
4. Honorare
  - Pfizer GmbH, Daiichi Sankyo GmbH, Celgene
- ~~5. Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen~~
- ~~6. Gutachtertätigkeit~~
- ~~7. Andere finanzielle Beziehungen~~

Am 24.03.2018 um 08:31 schrieb Nicola Gökbuget:

Lieber Herr Harder,  
wir planen derzeit eine weitere Folge der erfolgreichen Veranstaltung ‚Hämatologie im Wandel‘ für 2019.  
Ich würde Sie gerne wieder einladen einen Vortrag zu halten.  
Das Thema wäre dieses Mal: Forderungen der Ethik-Kommissionen - wieso, weshalb, warum?  
Dieser Programmpunkt würde am 23.3.2019 nachmittags ca. ab 15 Uhr stattfinden.  
Es würde mich sehr freuen, wenn Sie zusagen würden.  
Herzliche Grüße  
Ihre  
Nicola Gökbuget

Liebe Frau Gökbuget,  
kann ich machen, auch wenn ich mir dieselben Fragen mitunter auch selber stelle. Wo findet das dann statt?  
beste Grüße  
Sebastian Harder

# Ein hessischer Klassiker

Der Doctor: „Meine Herren, sehen sie der Mensch, seit einem Vierteljahr isst er nichts als Erbsen, bemerken sie die Wirkung, fühlen sie mal was ein ungleicher Puls, bemerken Sie die Augen“.

Woyzeck: „Herr Doctor es wird mir dunkel.“

Der Doctor: „ ...Die Haare ..sind dir ja schon ganz dünn geworden,... ja die Erbsen, meine Herren.“

G.Büchner: Woyzeck 1837

# Deklaration von Helsinki (2013)

- (8) Während vorrangiger Zweck der medizinischen Forschung ist, neues Wissen hervorzubringen, darf dieses Ziel niemals Vorrang vor den Rechten und Interessen der einzelnen Versuchspersonen haben.
- (16) ... Medizinische Forschung am Menschen darf nur durchgeführt werden, wenn die Bedeutung des Ziels die Risiken und Belastungen für die Versuchspersonen überwiegt.

# Deklaration von Helsinki (2013)

- (8) Während vorrangiger Zweck der medizinischen Forschung ist, neues Wissen hervorzubringen, darf dieses Ziel niemals **Vorrang** vor den **Rechten und Interessen** der einzelnen **Versuchspersonen** haben.
- (16.... Medizinische Forschung am Menschen darf nur durchgeführt werden, wenn die **Bedeutung des Ziels** die **Risiken und Belastungen** für die Versuchspersonen überwiegt.

# Deklaration von Helsinki (2013)

- (22) Die Planung und Durchführung einer jeden wissenschaftlichen Studie am Menschen muss klar in einem Studienprotokoll beschrieben und gerechtfertigt werden...
- (23) Das Studienprotokoll ist vor Studienbeginn zur Erwägung, Stellungnahme, Beratung und Zustimmung der zuständigen Forschungs-Ethikkommission vorzulegen.
- (26) Bei der medizinischen Forschung ...muss jede ... Versuchsperson ...über die Ziele, ..., den erwarteten Nutzen und die potentiellen Risiken der Studie ...informiert (aufgeklärt) werden.

# Deklaration von Helsinki (2013)

- (22) Die Planung und Durchführung einer jeden wissenschaftlichen Studie am Menschen muss klar in einem **Studienprotokoll** beschrieben und **gerechtfertigt** werden...
- (23) Das Studienprotokoll ist vor Studienbeginn zur Erwägung, Stellungnahme, **Beratung und Zustimmung** der zuständigen **Forschungs-Ethikkommission** vorzulegen.
- (26) Bei der medizinischen Forschung ...muss jede ... **Versuchsperson** ...über die Ziele, ..., den erwarteten Nutzen und die potentiellen Risiken der Studie **...informiert (aufgeklärt)** werden.



# Einige ethische Prinzipien\*

- Der Arzt dient nur dem Wohlergehen des Patienten. Er schadet nicht und wendet Schaden ab.
- Autonomie und Respekt für die Würde des Patienten oder Probanden, Erfordernis der Zustimmung nach Aufklärung, Vertraulichkeit und Schweigepflicht.
- Handele immer so, dass das größtmögliche Maß an Nutzen für die größtmögliche Zahl von Menschen entsteht.

\*Emanuel EJ et al. What makes clinical research ethical? JAMA 2000

- Equipoise: „Gleichgewicht“ zwischen zwei alternativen medizinischen Interventionen bei (profunder) Unsicherheit hinsichtlich der Frage: Ist einer der Studienarme dem anderen (z.B. SOC) entweder unterlegen oder überlegen?
  - Erlaubt auch Placebo wenn es keinen Therapiestandard gibt
- Ockhams Razor: Beschränkung der Wesensheiten auf das Minimum = Sparsamkeitsprinzip
  - bedingt klare und stringente Konzepte in der Forschung (Hypothese, Hauptzielgröße, Anwendung angemessener statistischer Methoden)

# Exkurs: CTR Art.8 (2) u. (4)

## Ablehnungsgründe concerned MS

Art. (2)...

- (a) wenn er der Auffassung ist, dass die Teilnahme an der klinischen Prüfung dazu führen würde, dass ein Prüfungsteilnehmer eine schlechtere Behandlung erhalten würde als dies gemäß normaler klinischer Praxis im betroffenen Mitgliedstaat der Fall wäre;
  - ...
-

# Bewertungsrahmen und Fragen der EK

- Bedeutung der Studie
  - wirklicher Erkenntnisgewinn?
  - Kann das Studienziel überhaupt erreicht werden?
- Studie an „vulnerablen“ Populationen
  - Ist der Einschluss von Kindern oder nicht-einwilligungsfähigen Personen gerechtfertigt?
  - Einwilligung in Notfallstudien
- Aufklärungsdokumente
  - Wird dem Verständnis angemessen aufgeklärt?
- Datenschutz
  - wird das Gebot der Datensparsamkeit beachtet?
- (nicht nur) bei AMG/MPG- Studien
  - Sind Prüfer\*innen qualifiziert und die Prüfstelle geeignet?



# Nutzen-Risiko-Bewertung

- welche Chancen bietet die Studienteilnahme?
- welches Schadenspotential hat die Studienteilnahme?

Es gibt den

1. Eigennutzen/Eigenschaden (des Studienteilnehmers)
2. Gruppennutzen/Gruppenschaden (der Patientengruppe)
3. Fremdnutzen/Fremdschaden (der Studiengruppe, des Sponsors o.a. „Stakeholder“)

In der Regel sind alle drei Elemente bei einer Studie dabei

# Nutzenchancen-Schadensrisiken bei AM-Studien

## **Einzelnutzen/Schaden**

- Direkter Einzelnutzen bei Phase I-II i.d. Regel nicht anzunehmen (Zufallsbefunde? Honorar?), in Phase III mitunter Weiterbehandlung möglich
- Direkter Einzelschaden : “Umstellung” oder Festhalten an unzureichender (Kontroll)-Behandlung, Verletzung durch studienbedingte Untersuchungen

## **Gruppennutzen/Schaden**

- (potentieller) Gruppennutzen bei Zulassungsstudien Phase III eigentlich immer begründbar (auch “Convenience”)
- Kann das individuelle Risiko bei Phase I-II durch hohe Erwartungen an den Gruppennutzen kompensiert werden (unmet medical need)?

## **Fremdnutzen/Schaden**

- Jede Studie ist wenigstens teilweise fremdnützig
- Ausmass der Fremdnützigigkeit versus Risiko/Belastung (z.B. Placebo-Kontrolle wg. “Assay-Sensitivität”)

# AMG/MPG: Der gesetzliche Auftrag

- Bewertung des Studienprotokolls
- + Bewertung der Aufklärungsunterlagen
- + Bewertung der Versicherung(en)
- + Bewertung der Prüfstelle und der Prüfer
- = **Genehmigung der Studie**

# AMG/CTR ab 2020

Bewertung des Studienprotokolls  
→ zusammen mit BOB

= **Genehmigung Teil 1**

Bewertung der Aufklärungsunterlagen

+ Bewertung der Versicherung(en)

+ Bewertung der Prüfstelle und der Prüfer

= **Genehmigung Teil 2**

➤ Studie ist nur nach Genehmigung von  
Teil 1 + 2 durchführbar

➤ Prüfstelle und Prüfer nur noch durch ffEK!



# Aufklärungsunterlagen

- Rechtslastig  $\Rightarrow$  muss so sein (BGB, DSGVO, etc...)
- Dem Laien schwer verständlich  $\Rightarrow$  deswegen Gespräch

Diese illustrative Abbildung wurde urheberrechtlichen Gründen entfernt.

- Zu lange Sätze
- zu komplizierte Sprache
- schwer erkennbare Abgrenzung vom Behandlungskontext
- nicht ausreichende Angaben zu Nutzen und Risiken
- Begleitforschung nicht getrennt
- Endlose Diskussionen mit Sponsoren und deren Rechtsabteilungen

LG Essen, Urteil vom 09.02.2015, AZ: 1 O 242/12; OLG Hamm,  
Beschluss vom 18.04.2016, AZ: I-3 U 59/15

- 45-jährige Patientin. Nach Implantation eines MP (Embolisation) in ein Aneurysma Hemiplegie...
- „ Es sei schon höchst zweifelhaft, ob die Klägerin überhaupt Gelegenheit gehabt hätte, das 16 Seiten umfassende Unterlagenkonglomerat vor ihrer Unterschriftsleistung zu lesen. Bei Anhörung der aufklärenden Ärztin habe man den Eindruck gewonnen, dass diese die Unterlagen vor dem Aufklärungsgespräch vorbereitet und mit zu diesem genommen habe. Jedenfalls habe die aufklärende Ärztin keinen Ablauf schildern können, durch den sichergestellt worden sei, dass die Klägerin die Informationen vor dem Gespräch tatsächlich hätte lesen können. Angesichts des Umfangs der Informationen könne dieses auch nicht während des Aufklärungsgesprächs erfolgt sein. Die Ärztin habe auch einen solchen Vorgang nicht geschildert.“
- **Beweislast beim Prüfer**

# Prüfer und Prüfstelle aktuell

- Geringe Compliance mit den Vorgaben der Empfehlung 2016 (Grundlagen/Aufbaukurs) seitens Antragsteller (und auch einzelner EKs)
- Obligater „Refresher“ alle x Jahre?
- Unklare Termini, z.B. „GCP-Aufbaukursus“, „GCP-Refresher“,
- Unvollständige Angaben zu den Inhalten auf den Zertifikaten der Präsenzkurse
- Phantasievolle E-learning –Zertifikate

# Online-Zertifikate



## CERTIFICATE OF ACHIEVEMENT

*Awarded to*

Jane Doe

*For Successful Completion of*  
INTERNATIONAL GOOD CLINICAL PRACTICE

*This course has been approved for Continuing Professional Development by the Faculty of Pharmaceutical Medicine of the Royal Colleges of Physicians (UK). This course has been approved for a maximum of 6.5 CPD credits based upon 1 credit for each hour of learning.*

*This training meets the Minimum Criteria for ICH GCP Investigator Site Personnel Training identified by TransCelerate BioPharma as necessary to enable mutual recognition of GCP training among trial sponsors.*

3 July 2015



## Teilnahmebestätigung GCP-Schulung



hat am **19.12.2015**

erfolgreich an der Fortbildungsveranstaltung mit dem Thema "Die Durchführung von klinischen Prüfungen gemäß ICH GCP und den nationalen gesetzlichen Bestimmungen" teilgenommen.

Die Veranstaltung dauerte insgesamt 8 Stunden und umfasste die folgenden 8 Unterrichtseinheiten:

1. Entwicklung von Arzneimitteln und Medizinprodukten
2. Grundlagen der Biometrie
3. Die Deklaration von Helsinki und die GCP-Richtlinien
4. Studiendokumente, Ethikkommissionen und Qualitätsanforderungen
5. Prüfarztverantwortung Teil 1
6. Prüfarztverantwortung Teil 2, Verantwortungen des Sponsors und Audits
7. Inspektionen und die Meldung sicherheitsrelevanter Ereignisse
8. Zweites Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften (16. AMG Novelle - Paragraphen 4, 7, 10, 12, 13, 40, 42), GCP-Verordnung

Die Lernerfolgskontrolle wurde durch 8 Multiple-Choice-Tests mit insgesamt 120 randomisiert gestellten Fragen durchgeführt. Der Teilnehmer hat mindestens 80% der Fragen richtig beantwortet. Die Veranstaltung wurde für das Fortbildungszertifikat der Landesärztekammer Bremen mit 8 Fortbildungspunkten anerkannt. Die Veranstaltungsnummer zu der Veranstaltung ist \*2760402015001360006\*.

Dr. Andreas Grund  
Schulungsveranstalter  
GCP-Service International Ltd. & Co.KG



# Präsenz oder eLearning?

# Prüfer und Prüfstelle aktuell

- Ergänzung der Empfehlungen Januar 2019
  - „sunset clause“ Grundlagen/Aufbaukurs
  - obligater „Refresher“ nur wenn keine durchgängige Studienteilnahme
  - Klarifizierung zu den Zertifikaten
- Scharfschaltung April 2019
- „Abgeseget“ vom BMG

# 1. Zertifikate

Zertifikate sollen

- die vermittelten Kursinhalte sowie die Anzahl der Unterrichtseinheiten (unter Berücksichtigung der curricularen Fortbildungen<sup>3 4 5</sup> und „Empfehlungen“<sup>6</sup> sowie Ausweisung der jeweiligen Unterrichtseinheiten),
- die Kursinhalte, die webbasiert erbracht wurden,
- die Qualifikation der für die Inhalte und die Qualifikation der Referenten verantwortlichen Kursleitung (gemäß den curricularen Fortbildungen sollte die verantwortliche Kursleitung über eine mehrjährige Berufserfahrung auf dem Gebiet der klinischen Prüfung verfügen),
- eine etwaige CME-Zertifizierung durch eine Ärztekammer

sowie

- das Ergebnis der Lernerfolgskontrolle, die in Präsenz abgeleistet wurde,

konkret ausweisen.

## 2. Online-Kurse / webbasierte Kursinhalte

- Bei Grund- und Aufbaukurs werden keine reinen Online-Kurse akzeptiert, zumindest die in den curricularen Fortbildungen ausgewiesenen praktischen Kursinhalte sowie die Lernerfolgskontrolle sind in Präsenz zu absolvieren.
- eLearning-Kurseinheiten müssen ausgewiesen werden („Qualitätskriterien-eLearning der BÄK“ gelten als erfüllt bei CME-Zertifizierung).

# Ärztl. Qualifikation

- AMG §40 (1) 9. .. für die **medizinische Versorgung** der betroffenen Person ein Arzt ...verantwortlich ist.
- CTR Art. 28 (1f): „für die **medizinische Versorgung** der Prüfungsteilnehmer ist ein Arzt **mit geeigneter Qualifikation** ...verantwortlich“
- Diktum: Bei Studien wird dem Patienten „Facharzt-Standard“ geschuldet ⇒ ist aus AMG nicht ableitbar
- FA-Standard ≠ FA-Prüfung
- Bei studienbedingten Eingriffen sollte FA-Standard gewährleistet sein (div. BGH-Urteile)



# AMG § 42a

- (4a) Die zustimmende Bewertung durch die zuständige Ethik-Kommission ... ist zu widerrufen, wenn die Ethik-Kommission davon Kenntnis erlangt, dass nachträglich
  - 1. die Anforderungen an die Eignung des Prüfers oder der Prüfstelle nicht mehr gegeben sind,
  - .....
- 
- Die Ethik-Kommission erhält i.d. Regel die Berichte von kritischen Behördeninspektionen
  - Subtext: ...und den habt Ihr genehmigt...

# Fazit

- Die EK handelt in „höherem“ Auftrag und unter Berücksichtigung anerkannter Regelwerke und gesetzlicher Vorgaben
- Manche EK gibt sich auch selber Aufträge, die lässlich sind
- Das EK-Verfahren dient der Vertrauensbildung in jene klinische Forschung, die das auch verdient
- Dieses wird seitens Dritter auch von uns erwartet
- CTR erfordert noch stärkere Formalisierung der Prüfer/Prüfstellenbewertung



# Empfehlungen I (neu)

1) Prüfer, Stellvertreter und ärztliche Mitglieder einer Prüfgruppe sollen einen AMG- oder MPG-Grundlagenkurs absolviert haben, der mindestens 8 Unterrichtseinheiten (UE) umfasst. Die bis zum 01.04.2019 erlangte Erfahrung als Prüfer/Stellvertreter im Sinne von § 4 Abs. 25 sowie § 40 Abs. 1a AMG oder als Prüfer im Sinne von § 3 Abs. 24 MPG kann als Äquivalent zum Grundlagenkurs anerkannt werden.

2) Personen, die eine Prüfgruppe bzw. ein Prüferteam verantwortlich leiten (Prüfer/Stellvertreter gemäß AMG bzw. Hauptprüfer oder einziger Prüfer gemäß VO EU Nr. 536/2014 oder MPG), sollen für diese Aufgabe zusätzlich qualifiziert sein und über die Teilnahme an einem Grundlagenkurs hinaus (bzw. eine entsprechende Äquivalenz siehe 1) die Teilnahme an entsprechenden Fortbildungsangeboten (Aufbaukurs) im Umfang von mindestens 8 UE nachweisen. Für die Personen, die einen zweitägigen Prüferkurs nachweisen können, der den Curricula aus dem Jahr 2013 entspricht, entfällt die Notwendigkeit, einen Aufbaukurs nachzuweisen.

# Empfehlungen II (neu)

5) Grundsätzlich soll alle 3 Kalenderjahre ein mindestens 4 UE umfassender Auffrischkurs absolviert werden, der immer auch aktuelle Gesetzesänderungen berücksichtigt, soweit nicht in diesem Zeitraum die Teilnahme an der Durchführung klinischer Prüfungen nachgewiesen wurde.

6) Falls wesentliche gesetzliche Änderungen (z.B. relevante AMG-/MPG-Novelle, VO EU Nr. 536/2014) erfolgen, soll ein **Update-Kurs** absolviert werden, dessen inhaltlicher Schwerpunkt auf den geänderten Normen liegt.

Die Kursinhalte sollen sich jeweils an den von der Bundesärztekammer und vom Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen empfohlenen Curricula orientieren.

# EU-V 536/2014 Art. 49, 50, 73: Prüfer

## Art.2 Definitionen:

- (15) “Prüfer” eine für die Durchführung einer klinischen Prüfung an der Prüfstelle verantwortliche Person
- (16) “Hauptprüfer” einen Prüfer, bei dem es sich um den verantwortlichen Leiter eines Prüferteams handelt, das die klinische Prüfung an einer Prüfstelle durchführt

## Art. 49-50

- Bei dem Prüfer handelt es sich um einen Arzt gemäß nationalem Recht oder ....
- Andere an der klinischen Prüfung mitwirkenden Personen müssen durch Ausbildung, Fortbildung und Erfahrung zur Durchführung ihrer Tätigkeit ausreichend qualifiziert sein.
- Die Einrichtungen, in denen eine klinische Prüfung durchgeführt werden soll, müssen für die Durchführung einer klinischen Prüfung gemäß dieser Verordnung geeignet sein.

## Art. 73

- Der Hauptprüfer weist den Mitgliedern des Prüferteams ihre Aufgaben so zu, dass die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer sowie die Zuverlässigkeit ...der ....in der Prüfstelle gewonnenen Daten nicht gefährdet werden.

Das Antragsdossier muss sämtliche für die Validierung und Bewertung erforderlichen Dokumente auch zu den Prüfern enthalten (s. Anhang I, Sektion M)

# Anhang I der EU-V 536/2014

## M. EIGNUNG DES PRÜFERS (ANGABEN FÜR JEDEN BETROFFENEN MITGLIEDSTAAT)

64. Zu übermitteln sind: eine Liste der vorgesehenen Prüfstellen, Name und Funktion der Hauptprüfer und die geplante Anzahl der Prüfungsteilnehmer in den Prüfstellen.
65. Außerdem ist eine Beschreibung der Qualifikation der Prüfer anhand eines aktuellen Lebenslaufes und anderer relevanter Dokumente zu übermitteln. Frühere Aus- oder Weiterbildung in Bezug auf die Grundsätze der guten klinischen Praxis oder aus der Arbeit mit klinischen Prüfungen und Patientenbetreuung gewonnene Erfahrungen sind zu beschreiben.
66. Besondere Umstände — wie beispielsweise wirtschaftliche Interessen und die Zugehörigkeit zu Einrichtungen —, die die Unparteilichkeit der Prüfer beeinflussen könnten, sind darzulegen.

## N. EIGNUNG DER EINRICHTUNGEN (ANGABEN FÜR JEDEN BETROFFENEN MITGLIEDSTAAT)

67. Es ist eine angemessen begründete schriftliche Erklärung des Leiters der Klinik/Einrichtung in der Prüfstelle oder entsprechend dem System im betroffenen Mitgliedstaat einer anderen zuständigen Person zu übermitteln, in der die Eignung der klinischen Einrichtung für die Art und die Verwendung des Prüfpräparats bestätigt sowie beschrieben wird, inwiefern geeignete Einrichtungen und Geräte und geeignetes Personal zur Verfügung stehen und geeignetes Fachwissen vorhanden ist.



Angemessene Erklärung und Beschreibung durch Leiter der Einrichtung oder anderen zuständigen Person (z.B. Hauptprüfer?)