

Die Pharmazeutische Industrie

Pharm. Ind. 52, 10, 1185–1188 (1990)

EDITIO CANTOR · D-7960 AULENDORF



Freiburger Ethik-Kommission

Verfahrensordnung in der Fassung vom 1. Januar 1990

Von Dr. Dr. Hans-Peter Graf, Freiburger Ethik-Kommission, Freiburg/Brsg.

Präambel

Biomedizinische Forschung am Menschen bedarf einer genauen Zielsetzung, einer dem jeweiligen Stand der medizinischen Wissenschaft entsprechenden Planung sowie einer fachgerechten Durchführung. Sie muß einer humanen Nutzen-Risiko-Abwägung für den Einzelnen wie für die Gesellschaft gerecht werden. In diesem Sinne prüft die Freiburger Ethik-Kommission (FEK) die biomedizinische Forschung am Menschen und macht es sich zur Aufgabe, der Orientierung des Forschenden zu dienen.

§ 1

Die FEK prüft medizinische Forschungspläne nach ethischen und ggf. rechtlichen Gesichtspunkten. Sie beachtet dabei medizinisch-wissenschaftliche Grundsätze und die schutzwürdigen Belange der Probanden und Patienten. Die alleinige Verantwortung des Forschers bleibt bestehen.

Die Mitglieder der FEK sind zu Verschwiegenheit und Unabhängigkeit (insbesondere vom Auftraggeber (Sponsor) und Forscher (investigator)) verpflichtet und allein ihrem Wissen und Gewissen verantwortlich.

§ 2

Die FEK stützt sich bei ihrer Prüfung insbesondere auf die revidierte Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki (Hong Kong 1989), auf die EG-Richtlinien (Commission of the European Communities III/3976/88-EN), auf das Arzneimittelgesetz, auf die Strahlenschutzverordnung, auf die allgemein anerkannten Richtlinien für „Good Clinical Practice“ (GCP) sowie die Richtlinien der Food and Drug Administration (FDA) der USA (Federal Register Part IX, 1981 ff.); darüber hinaus beachtet sie die allgemeine Ethik-Diskussion.

§ 3

Die FEK ist multidisziplinär besetzt. Die FEK besteht aus mindestens sieben Mitgliedern, von denen mindestens drei Mitglieder Ärzte verschiedener Gebiete bzw. Teilgebiete sind, ein Mitglied ist Pharmakologe, ein Mitglied ist Volljurist und zwei weitere Mitglieder sind medizinische Laien (z. B. Theologe, Pädagoge, Psychologe, Journalist). In der Kommission sind beide Geschlechter vertreten.

Die Mitglieder der FEK sind durch besondere Kenntnisse und Erfahrungen in ihrem Fachgebiet ausgewiesen, insbesondere in klinischen Prüfungen bzw. in ethischen oder rechtlichen Belangen. Aufgrund dieser Voraussetzungen werden sie für die Wahrnehmung ihrer Aufgaben in die FEK besonders berufen.

Die Kommissionsmitglieder werden von dem Vorsitzenden, dessen Stellvertreter und von dem Geschäftsführer im gegenseitigen Einvernehmen nach Anhörung der Mitglieder grundsätzlich für zwei Jahre berufen. Eine Wiederberufung aus Gründen der Kontinuität wird angestrebt.

§ 4

Die FEK wird auf schriftlichen Antrag tätig. Anträge sind zu richten an die Geschäftsstelle:

Freiburger Ethik-Kommission
Schloßbergring 9

D-7800 Freiburg i. Breisgau
z. H. Herrn Dr. Dr. H.-P. Graf

Dem Antrag sind Unterlagen (Anhang 1) in deutscher oder englischer Sprache beizufügen. Sie werden an die Mitglieder der FEK weitergeleitet.

Vor ihrer Entscheidung kann die FEK weitere Unterlagen oder Stellungnahmen anfordern.

Die FEK kann vor ihrer Entscheidung Sachverständige hinzuziehen. Diese werden zur Verschwiegenheit verpflichtet.

Aus dem Prüfprotokoll sollen Ziel, Begründung und Ablauf der klinischen Prüfung klar hervorgehen (Anhang 2).

Eine kurze Protokoll-Synopsis und Angaben zu den Verantwortlichkeiten sollen dem Protokoll vorangestellt werden (Anhang 3).

Die informierende Zustimmungserklärung soll alle für den Probanden bzw. Patienten wichtigen Informationen in allgemein verständlicher Sprache enthalten (Anhang 4).

§ 5

Die FEK tagt regelmäßig wöchentlich. Über die eingereichten Unterlagen wird mündlich beraten.

Zur Beratung sind in der Regel sieben — mindestens jedoch fünf — Mitglieder anwesend, von denen mindestens drei Mitglieder Ärzte sind. Es soll ein ausgewogenes Verhältnis von Ärzten und Nicht-Ärzten bestehen. Der Vorsitzende leitet die Sitzung.

Die Sitzungen sind nicht öffentlich. Vertretern von Behörden kann die Anwesenheit gestattet werden.

In besonderen Fällen kann der Forscher bzw. der Leiter einer Studie vor der Kommission mündlich referieren.

Jedes Mitglied der FEK prüft die ihm zugeleiteten Unterlagen. Die Kommissionsmitglieder bereiten sich auf die Beratung vor und fertigen eigene schriftliche Aufzeichnungen an.

Anhang 1: Checklist Antragsunterlagen.

Für die Begutachtung einer Studie sind folgende Unterlagen einzureichen:

1. Prüfprotokoll (9fach)
2. Probanden- bzw. Patienteninformation (9fach)¹⁾
3. Einverständniserklärung (9fach)²⁾
4. Prüfbogen (kann nachgereicht werden) (3fach)
5. Prüfarztinformation (3fach)³⁾
6. Wiss. Lebenslauf des Leiters (1fach)⁴⁾
7. Liste der Prüfarzte (1fach)⁴⁾
8. Erklärung über Klinik (Praxis) u. Labor (1fach)⁵⁾

¹⁾ Bei einem nicht-therapeutischen Versuch muß eine schriftliche Probanden-/Patienteninformation vorliegen; dies gilt auch für einen therapeutischen Versuch mit wesentlichen nicht-therapeutischen Elementen.

Bei einer Multizenter-Studie sollte ein Leitfaden für die Patientenaufklärung vorliegen, falls keine Patienteninformation existiert.

²⁾ Die Einverständniserklärung, aus der der Name des Probanden/Patienten ersichtlich ist, verbleibt beim Prüfarzt; dies sollte kenntlich gemacht sein.

³⁾ Die Prüfarztinformation („Investigator Brochure“) sollte alle relevanten Informationen enthalten; chemische und pharmazeutische Daten, Toxikologie, Pharmakokinetik und -dynamik der Tierversuche und die Ergebnisse vorangegangener klinischer Studien.

⁴⁾ Der Leiter der Prüfung sollte zum Zeitpunkt der Beratung der FEK bekannt sein. Wiss. Lebenslauf des Leiters der Prüfung und die Liste der Prüfarzte können nachgereicht werden, jedoch vor Beginn der Studie.

⁵⁾ Der FEK sollte vor Beginn der Prüfung eine Erklärung darüber vorliegen, daß der Prüfarzt über eine Einrichtung in Klinik (Praxis) und Labor verfügt, die eine angemessene Durchführung der klinischen Prüfung gewährleistet.

Anhang 2: Checklist Protokollinhalt. Aus dem Prüfprotokoll sollen mindestens folgende Informationen hervorgehen:

1. Protokoll-Synopsis.
2. Inhaltsverzeichnis.
3. Einführung mit kurzer Zusammenfassung der bereits vorliegenden Erkenntnisse sowie Informationen über eventuell noch laufende Studien.
4. Ziel(e) und Begründung der Studie, Zielparameter.
5. Ethische Erwägungen mit Angaben zur Einverständniserklärung, zum Versicherungsschutz, zum Datenschutz, zur revidierten Deklaration von Helsinki und zur Stellungnahme einer Ethik-Kommission.
6. Studiendesign.
7. Definition der Versuchspersonen mit Angaben der Ein- und Ausschlußkriterien.
8. Prüfmedikament, Dosis und Darreichungsform.
9. Ablauf der Studie, Methoden und ärztliche Überwachung.
10. Verhaltensregeln für die Versuchsperson, Compliance.
11. Erlaubte und nicht erlaubte Begleittherapie bzw. Begleitmedikation.
12. Abbruchkriterien für die einzelne Versuchsperson bzw. für den ganzen Versuch.
13. Kriterien für den Ersatz von ausgeschiedenen Versuchspersonen.
14. Maßnahmen bei Auftreten schwerer Nebenwirkungen bzw. Begleiterscheinungen.
15. Verhalten bei Überdosierung der Prüfsubstanz.
16. Verlaufparameter (Sicherheit).
17. Randomisierungsverfahren.
18. Verhalten bei Abweichungen vom Protokoll.
19. Analytik, statistische Bearbeitung und Dokumentation.
20. „flow-diagramm“.
21. Publikation von Ergebnissen.
22. Unterschriften der Verantwortlichen (können nachgereicht werden).
23. Nachträge.

Mitglieder, die an einem der FEK zur Begutachtung eingereichten Forschungsvorhaben selbst mitwirken bzw. ein besonderes eigenes Interesse haben, sind von der Beratung und Beschlußfassung ausgeschlossen.

Über die Beratung wird Protokoll geführt, aus dem u. a. folgendes ersichtlich ist: Ort, Tag, Uhrzeit, Anwesende, Gegenstand der Beratung, gefaßte Beschlüsse.

§ 6

Die Prüfung und die Beratung vollständig eingereicherter Unterlagen erfolgt in der Regel innerhalb einer Woche.

Die FEK strebt eine einvernehmliche Entscheidung an. Beschlüsse sollen daher möglichst einstimmig oder mit höchstens einer Gegenstimme gefaßt werden. Werden diese nicht erreicht, entscheidet die Kommission in ihrer nächsten Sitzung nach einer wiederholten Beratung mit $\frac{2}{3}$ Mehrheit. Eine abweichende Meinung kann in einem Sondervotum niedergelegt werden.

Die Stellungnahmen der FEK erfolgen in Form schriftlicher Gutachten, die von jedem bei der Beratung anwesenden Mitglied unterzeichnet werden. Funktionsbezeichnungen der Mitglieder sind auf dem Unterschriftenblatt im Gutachten vermerkt. Der Antragsteller erhält zwei Exemplare des Gutachtens.

Mit dem Gutachten wird ein Forschungsvorhaben nach ethischen und rechtlichen Gesichtspunkten unter Beachtung medizinisch-wissenschaftlicher Grundsätze für unbedenklich erklärt, ggf. mit Hinweisen, Empfehlungen oder Forderungen versehen, oder es wird als ethisch und rechtlich nicht vertretbar abgelehnt.

Hinweise sind als Kommentare, Empfehlungen sind als Anregungen bzw. Ratschläge aufzufassen.

Forderungen sind unverzichtbare Bedingungen für die Unbedenklichkeit des Versuchs.

Eine Ablehnung wird begründet.

§ 7

Auf schriftlichen Antrag begleitet die FEK ein Forschungsvorhaben und prüft es in regelmäßigen Abständen. Es ergeht hierüber ein schriftliches Gutachten.

Amendments zu Forschungsplänen werden auf entsprechenden Antrag hin geprüft. Ein schriftlicher Bescheid wird ausgestellt.

Wird ein Studienprotokoll nach einer Prüfung durch die FEK grundlegend geändert und erneut zur Be-

Anhang 3: Checklist Protokollsynopsis.

- Studiennummer
- Titel der Studie
- Projekt-Phase
- Fragestellung/Indikation
- Studiendesign
- Versuchspersonen
- Prüfmedikament (Referenzsubstanz, falls geplant)
- Dosis/Darreichungsform
- Zielparame-ter/Parameter (Wirksamkeit, Sicherheit)
- Dauer der Anwendung
- Dauer der Studie

Verantwortlichkeiten:

- Auftraggeber
- Auftragnehmer (bei Auftragsinstituten)
- Leiter der Prüfung
- Prüffärzte
- Klinisches Monitoring
- Biometrie

Anhang 4: Checklist Informed Consent.

Die Patienten- bzw. Probanden-Information soll mindestens folgende Angaben in allgemeinverständlicher Sprache enthalten:

1. Ziel(e) und Begründung der Studie; Vorteile aufgrund der Teilnahme an der Studie für die Versuchsperson bzw. die Gesellschaft.
2. Voraussichtliche Dauer der Teilnahme.
3. Wirkungen und Nebenwirkungen des Prüfmedikamentes; vorhersehbare Risiken oder Unannehmlichkeiten aufgrund der Medikation.
4. Vorhersehbare Risiken und Unannehmlichkeiten aufgrund der geplanten Untersuchungen.
5. Verlaufsplan, „flow chart“.
6. Risiken bei Abbruch der Medikation.
7. Verhaltensregeln, insbesondere über Begleitmedikation und Ernährung.
8. Bei einem therapeutischen Versuch: Hinweis auf alternative Therapien.
9. Hinweis auf Bestehen eines Versicherungsschutzes und auf die Obliegenheiten des Patienten/Probanden.
„Nach den Allgemeinen Versicherungsbedingungen für klinische Prüfungen (§ 11) hat der Versicherungsnehmer oder der von ihm beauftragte Dritte den Patienten/Probanden über das Bestehen des Versicherungsvertrages und die betreffenden Obliegenheiten der Patienten/Probanden zu unterrichten: Er soll

- 1) sich einer anderen medizinischen Behandlung nur im Einvernehmen mit dem klinischen Prüfer unterziehen;
- 2) eine Gesundheitsschädigung, die als Folge der klinischen Prüfung eingetreten sein könnte, dem Versicherer unverzüglich anzeigen.

Name und Adresse des Versicherers sollen ebenfalls erwähnt werden“.

10. Im Falle des Auftretens einer Schwangerschaft während der Studie: Hinweise auf Möglichkeiten der Früherkennung denkbarer Schäden für Mutter und Kind sowie die zur Verfügung stehende Beratung in medizinischen, sozialen und psychologischen Belangen.
11. Freiwilligkeit der Teilnahme und Recht des jederzeitigen Widerrufs der Einverständniserklärung, ohne daß daraus Nachteile entstehen oder das Vertrauensverhältnis zwischen Arzt und Proband/Patient berührt wird.
12. Angebot weitergehender Information während der Studie. Adresse und Rufnummer des Studienleiters und/oder des Studienbetreuers
13. Folgende Erklärungen sollen sinngemäß aufgeführt sein:
 - Erklärung, daß in den letzten 30 Tagen an keiner Arzneimittelstudie teilgenommen wurde; (hauptsächlich bei Phase I Studien)
 - Erklärung, daß die informierende Zustimmungserklärung vollständig gelesen und verstanden wurde und daß darüber aufgeklärt wurde, daß die Versuchsperson von der Studie ausgeschlossen werden kann, wenn durch ihr Verschulden Abweichungen vom Studienprotokoll verursacht wurden und daß der Versuchsleiter die Prüfung abbrechen kann.
 - Erklärung, daß den Behörden bei vollem Datenschutz Einblick gewährt wird.
14. Falls Besonderheiten in der Studie vorliegen, z. B. Versuch an Kindern, Schwangeren, geistig Kranke, usw., muß gesondert darauf eingegangen werden.
15. Beim nicht-therapeutischen Versuch muß der Proband sein Einverständnis schriftlich erteilen.
16. Bei Versuchen mit Kindern müssen beide Erziehungsberechtigte ihr Einverständnis geben. Eine schriftliche Einwilligung der Minderjährigen kann erforderlich sein.

Anhang 5

Die revidierte Verfahrensordnung der FEK vom 30. 6. 1990 wird dem Bundesgesundheitsamt (BGA), Berlin, dem Bundesminister für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit, Bonn, der Bundesärztekammer, Köln, der „Commission of the European Communities“, Brüssel — Belgien —, der Food and Drug Administration (FDA), Rockville, — USA — und dem „World Medical Association“, Ferney-Voltaire — France — schriftlich angezeigt.

gutachtung eingereicht, so wird es wie ein neues Protokoll behandelt.

Wird die Studie unterbrochen, so soll vor der Weiterführung ein neuer Antrag gestellt werden.

Auf Antrag werden auch Zwischenbewertungen (Studiendauer über ein Jahr) geprüft und mit schriftlichen Bescheiden versehen.

Außerdem erstellt die FEK auf schriftlichen Antrag ein „audit certificate“, wie es jetzt gefordert wird (vgl. Commission of the European Communities III/3976/88-EN, 4. 5. 1990, CPMP Working Party on Efficacy of Medical Products).

§ 8

Der FEK soll eine kurze Zusammenfassung des Abschlußberichtes vorgelegt werden.

Über den Abbruch einer Studie und das Auftreten schwerer unerwünschter Begleiterscheinungen und Arzneimittelwirkungen erwartet die FEK eine unverzügliche (möglichst schriftliche) Information. Sie stellt dann hierüber einen schriftlichen Bescheid aus.

§ 9

Die FEK erhebt für ihre Tätigkeit eine Gebühr, welche der Deckung der Unkosten der Geschäftsstelle, der Geschäftsführung und der Aufwandsentschädigung (entsprechend gerichtlichen Sachverständigen) der Kommissionsmitglieder dient.

Die Höhe der Gebühr richtet sich nach dem Aufwand der Prüfung und Begutachtung; sie liegt zwischen 1000,— DM und 2600,— DM und wird nur in Ausnahmefällen unter- oder überschritten.

§ 10

Die Gutachten der FEK haben, wie Voten anderer Ethik-Kommissio-

nen, keine rechtliche Verbindlichkeit, sondern dienen der Orientierung des Forschers bzw. Auftraggebers.

Jeweils ein Exemplar des Gutachtens der FEK, des Prüfprotokolls, der dazugehörigen weiteren Unterlagen, des Beratungsprotokolls und die Aufzeichnungen der Mitglieder sowie eventuelle Bescheide der FEK werden archiviert und mindestens zehn Jahre lang datensicher aufbewahrt.

§ 11

Zur Regelung weiterer Einzelheiten kann sich die FEK eine Geschäftsordnung geben.

Diese revidierte Verfahrensordnung gilt seit dem 1. 1. 1990.

Sie wird in der Zeitschrift „Die Pharmazeutische Industrie“ (1990) veröffentlicht.

Sie wird Behörden bzw. Institutionen (Anhang 5) schriftlich angezeigt.

Anschr. d. Verf.: Dr. Dr. H.-P. Graf, Schloßbergring 9, 7800 Freiburg/Brsg.