

Neue EU-V Klinische Studien: Quo Vadis? Auswirkungen auf die Ethikkommission

Prof. Dr. med. Sebastian Harder
Ethikkommission des Fachbereiches Medizin der
Goethe-Universität
Ethikkommission der Landesärztekammer Hessen

Die Deklaration von Helsinki (1964, zuletzt 2013)

Bezieht sich auf sämtliche biomedizinische Forschung am Menschen, incl. der Forschung mit (identifizierbaren) Daten und Körpermaterial

„Das Studienprotokoll ist vor Studienbeginn zur Erwägung, Stellungnahme, Beratung und Zustimmung der zuständigen Forschungs-Ethikkommission vorzulegen.“

Aufgaben ethischer Beratung

- **Sicherung von Patientenschutz *und* Forschungsfreiheit**
 - **ethisch-rechtlichen Standards entsprechende Forschung ermöglichen**
 - **gesetzeskonforme Erfüllung von behördlichen Aufgaben**
 - **Kollegen/innen vor Haftungs- und sonstigen Risiken zu schützen**
 - **Öffentliches Vertrauen in die Forschung fördern**
-

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, z.B. Erfordernis der Zustimmung nach Aufklärung, Vertraulichkeit und Schweigepflicht.
 - Handele immer so, dass das größtmögliche Maß an Nutzen (bzw. Glück) für die größtmögliche Zahl von Menschen entsteht.
-

Neufassung der EU-Verordnung Klinische Studien (EU-V 536/2014)

- **Wird voraussichtlich frühestens Anfang 2017 umgesetzt**
 - **Übergangsfrist zu altem Verfahren 1 Jahr**
 - **“Alte Studien” können noch 2-3 Jahre unter altem Recht weitergeführt werden**
D.h. das “alte” System wird noch bis 2020 gebraucht
 - **Referentenentwurf BMG zur nationalen Umsetzung vorauss. April 2015**
-

Grundlegende Aspekte der EU-V

- **Harmonisierung von nationalen Normen erleichtert Forschung**
 - schnellerer Zugang von Betroffenen zum medizinischen Fortschritt
 - **Transparenz und Teilhabe**
 - Stärkung des Vertrauens in die Forschung
 - Stärkung der Patientenorientierung durch Beteiligung betroffener Patienten an den Entscheidungen
 - Ergebnisse aller Studien müssen laienverständlich zugänglich sein
-

EU-V 536/2014

Betrifft alle Studien, auch mono-nationale und mono-zentrische Studien

- Sponsor wählt ein koordinierendes Referenzland (reporting Member State, rMS) sowie bei multinationalen Studien beteiligte Staaten (concerned Member State cMS) aus
- Die Genehmigung erfolgt auf der Basis eines **einheitlichen Antragsdossiers** für alle klinischen Prüfungen in Europa
- Die Einreichung / Kommunikation erfolgt ausschließlich elektronisch über ein **zentrales Portal**

Das Bewertungsverfahren erfolgt in zwei Teilen innerhalb **einheitlicher Fristen**:

- Gemeinschaftliche Bewertung zentraler Aspekte (**Nutzen-Risiko**) durch alle betroffenen Mitgliedstaaten (MS) gemeinsam (Teil I des Bewertungsverfahrens)

koordiniert durch den **berichterstattenden (reporting) MS**

- ergänzt durch Bewertung nationaler Aspekte je MS (Teil II des Bewertungsverfahrens) national durch BOB und EK
 - Das Bewertungsverfahren (umfasst Behörden und EKs) mündet in **einer einzigen Entscheidung pro MS**
 - Es gibt **eine einzige Gebühr** im Verfahren pro MS
-

Antragsdossier

EU Portal (EMA)

Bewertung Teil I – „Generell“

- minimalinterventionelle klinische Prüfung
- Therapeutischer Nutzen & Nutzen für öffentliche Gesundheit; u. a. Relevanz der klinischen Prüfung inkl. Begründung Population, Eigenschaften Prüfpräparate, Zuverlässigkeit/Belastbarkeit der Daten
- Risiken & Nachteile für die Prüfungsteilnehmer
- Herstellung/Einfuhr der IMPs/AMPs
- Kennzeichnung
- Prüferinformationen

Bewertung Teil II – „Nationale Aspekte“

- Einhaltung der Voraussetzungen für die Einwilligung nach Aufklärung
- Vergütung oder Aufwandsentschädigung der Prüfer/Prüfungsteilnehmer
- Rekrutierung von Prüfungsteilnehmern
- Datenschutzaspekte
- Eignung der an der Durchführung einer klinischen Prüfung mitwirkenden Personen
- Eignung der Prüfstellen
- Schadenersatzregelungen
- Biologische Proben (Gewinnung/Lagerung/zukünftige Nutzung)

adaptiert nach Ruppert / vfa

EU-V Artikel 4

- Eine klinische Prüfung wird einer wissenschaftlichen und ethischen Überprüfung unterzogen und gemäß dieser Verordnung genehmigt.

CIOMS - Council for International Organizations of Medical Sciences 2002: Die Anwendung schlechter oder inadäquater wissenschaftlicher Methoden und Standards ist unethisch

EU-V Artikel 4

Die ethische Überprüfung erfolgt durch eine Ethik-Kommission gemäß dem Recht des betroffenen Mitgliedstaat. Die Überprüfung durch die Ethik-Kommission kann Aspekte umfassen, die gemäß der Regelung in Artikel 6 in Teil I des Bewertungsberichts (*d.h. Nutzen-Risiko*) zur Genehmigung einer klinischen Prüfung bzw. gemäß der Regelung in Artikel 7 in Teil II dieses Bewertungsberichts (*d.h. z.B. Einwilligungsverfahren*) behandelt werden...

EU-V Art.2 (11)

„Ethik-Kommission“ (ist) 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

EU-V Art 9: Bewertungs“körper“

- Die Mitgliedstaaten sorgen dafür, dass die Personen, die den Antrag validieren und bewerten, keine Interessenkonflikte haben, unabhängig vom Sponsor, der Prüfstelle, den beteiligten Prüfern und Personen, die die klinische Prüfung finanzieren, sowie frei von jeder anderen unzulässigen Beeinflussung sind
- Die Mitgliedstaaten sorgen dafür, dass die Bewertung von einer angemessenen Anzahl von Personen gemeinsam vorgenommen wird, die zusammengenommen über die erforderlichen Qualifikationen und Erfahrungen verfügen
- An der Bewertung nimmt mindestens ein Laie teil.*

*Jeder, außer Jurist, Mediziner und Pharmazeut (?)

EU-V Art.28: Voraussetzungen Klinische Prüfung

- Der erwartete Nutzen für die Prüfungsteilnehmer oder für die öffentliche Gesundheit rechtfertigt die vorhersehbaren Risiken und Nachteile
- Die Teilnehmer sind aufgeklärt und haben eingewilligt*
- Belastungsminimierung ist gesichert
- Eine Versicherung ist vorhanden*
- Arztvorbehalt für medizinische Versorgung
- Keine „Anreize“ für Patienten zur Teilnahme

* Ausnahme: Cluster-randomisierte Studien

EU-V Art.8 (2) Ablehnungsgründe einer Studie durch einen MS

- (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*;
- (b) Verstoß gegen ...nationale Rechtsvorschriften;
- (c) Bedenken hinsichtlich der Sicherheit der Prüfungsteilnehmer

* Würde viele placebokontrollierte Studien aushebeln....

EU-V: Aufklärungsprozess

- **Einzelheiten in Teil II national bewertet**
 - **Informed Consent ICON grundsätzlich schriftlich**
 - **Pat-Info durch „Interview“ mit einem Mitglied des Prüfteams (Qualifikation, z.B. Arztvorbehalt, wird national geregelt) und zur Verfügung stellen einer schriftlichen Fassung**
 - **Das „Interview“ muss dokumentiert werden (der Patient hat verstanden....)**
 - **Bei sog. Cluster-Randomisierung kein ICON nötig**
-

EU-V 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

- Ein Hauptprüfer stellt an einer Prüfstelle sicher, dass die klinische Prüfung den Anforderungen der VO entspricht.
- Der Hauptprüfer weist den Mitgliedern des Prüferteams ihre Aufgaben so zu, dass die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer sowie die Zuverlässigkeit ...derin der Prüfstelle gewonnenen Daten nicht gefährdet werden.

Das Antragsdossier muss sämtliche für die Validierung und Bewertung erforderlichen Dokumente zu...b) ..., den Prüfern, ...enthalten

EU-V: Umsetzung EK

- Grundsätzliche Bereitschaft des BMG, die EK auch an Teil 1 des Assessment – Reports zu beteiligen
 - Grundsätzliche Bereitschaft des BMG, die EK auch in die Bewertung Prüfer/Prüfstellen einzubinden (Teil 2)
 - Keine Vorbehalte des BMG hinsichtlich der Trägerschaft der EK (Universitätskommissionen als potentiell „abhängig“)
 - Grundsätzliche Bereitschaft aller EK, an der Erstellung des Assessment-Reports teilzunehmen
 - „Binnenstruktur“ nationaler Prozesse = Referentenentwurf nicht vor Frühjahr 2015
-

EU-V: Referentenentwurf

Umsetzung: Ideen*

- Eine Entscheidung (Erlass des Verwaltungsakts) über die Genehmigung einer klinischen Prüfung erlässt die Bundesoberbehörde (BOB) möglichst im Rahmen eines gestuften Verwaltungsverfahrens, Zusammenführen der Voten der EK und der BOB
- Registrierungspflicht der nach Landesrecht gebildeten öff-rechtl. EK bei einer festzulegenden Stelle (BOB ?)
- Alle bisherigen Ethikkommissionen im Prinzip dabei
- Es gibt keinen LKP mehr! Bestimmung der Zuständigen EK aufgrund Geschäftsverteilungsplans bei der BOB? Bei der Festlegung könnten die Kapazitäten/bisheriges Volumen und der Länderproporz berücksichtigt werden.
- Bisher unklar, wie Prüfergenehmigung laufen soll

Problemstellungen

- Federführung bei der Erstellung des Assessment-Reports liegt bei BOB
= Die EK ist keine eigenständige Behörde mehr
 - Die Erstellung des Assessment-Reports zu Teil 1 ist weitgehend akademische Arbeit, die elektronisch realisiert werden muss
 - Änderung der Arbeitsweise der EK-Mitglieder
 - ggf. Papier-Entlastung der EK-GS
 - Bewertung Prüfer/Prüfstelle (Teil2) durch welche EK?
 - die „alten“ Kriterien zur Qualifikation werden bestehen bleiben?
 - Eine Mitberatung bei Teil 1 kann bestenfalls fakultativ stattfinden
 - Status „Low-Intervention-Trial“ innerhalb 3-5 Tagen zu verifizieren
 - Strukturell: Einbindung von Laien und „Patientensicht“
 - Die Geschäftsführungen der EKs müssen sich bald auf die Umsetzung einstellen: der Finanzrahmen muss sichergestellt sein
-

Zusammenfassung

- **Eine Ethikkommission zur Beratung wissenschaftlicher Vorhaben ist konstitutiv für die medizinische Forschung**
 - **Die Anforderungen der neuen EU-V an die EK sind im Zeitalter der e-Kommunikation realisierbar**
 - **Transparenz und Qualität der Entscheidungsfindung und eine angemessene Beteiligung betroffener Personengruppen (Laien/Patientenvertreter) müssen sichergestellt werden**
 - **Der Prozess der informierten Einwilligung erfährt in der EU-V eine besondere Beachtung**
-

EU-V: vulnerable Gruppen

- Bei nichteinwilligungsfähigen und minderjährigen Personen sowie Schwangeren oder stillenden Frauen ist generell auch gruppennützige Forschung zulässig
 - Definition/Einschränkungen gemäß nationaler Gesetzgebung
 - Nationale Festlegung des gesetzl. Vertreters beim ICON
-

EU-V Art 35: „Notfallstudien“

(b) ...Teilnahme ... an der klinischen Prüfung (hat) unter Umständen einen direkten klinisch relevanten Nutzen für den Prüfungsteilnehmer zur Folge...

(c) es ist nicht möglich, innerhalb der für die Behandlung zur Verfügung stehenden Zeit im Vorfeld dem gesetzlichen Vertreter alle Informationen bereitzustellen und eine vorherige Einwilligung nach Aufklärung von diesem einzuholen;

(d) der Prüfer **bescheinigt**, dass der Prüfungsteilnehmer nach seiner Kenntnis zuvor keine Einwände gegen die Teilnahme an der klinischen Prüfung geäußert hat;

(f) die klinische Prüfung ist im Vergleich zur Standardbehandlung seiner Krankheit nur ein minimales Risiko und eine minimale Belastung für den Prüfungsteilnehmer.

EU-VO §28 (2) : der „broad consent“

- Unbeschadet der Richtlinie 95/46/EG kann der Sponsor den Prüfungsteilnehmer oder, falls der Prüfungsteilnehmer nicht in der Lage ist, eine Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen, seinen gesetzlichen Vertreter dann, wenn der Prüfungsteilnehmer oder sein gesetzlicher Vertreter seine Einwilligung nach Aufklärung erteilt, an der klinischen Prüfung teilzunehmen, um seine Einwilligung ersuchen, dass seine Daten außerhalb des Prüfplans der klinischen Prüfung, jedoch ausschließlich zu wissenschaftlichen Zwecken, verwendet werden.
 - Diese Einwilligung kann von dem Prüfungsteilnehmer oder seinem gesetzlichen Vertreter jederzeit widerrufen werden.
 - Die wissenschaftliche Forschung, für die die Daten außerhalb des Prüfplans der klinischen Prüfung verwendet werden, wird gemäß dem für den Datenschutz geltenden Recht durchgeführt.
-

EU-V Art 10 Bewertungs“körper“: Experten

- Pädiatrische, Nichteinwilligungsfähige: Fachwissen oder Beratung im Hinblick auf die klinischen, ethischen und psychosozialen Probleme
 - schwangere oder stillende Frauen: Fachwissen zum betreffenden gesundheitlichen Problem
 - spezifische Gruppen oder Untergruppen von Prüfungsteilnehmern: Fachwissen zu den durch die betreffenden Prüfungsteilnehmer repräsentierten Bevölkerungsgruppen
-