

ARBEITSKREIS MEDIZINISCHER ETHIK-KOMMISSIONEN

IN DER BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND e. V.

- DER VORSTAND -

AK Med. Ethik-Kommissionen ◦ Scharnitzer Str. 7 ◦ 82166 Gräfelfing

Deutscher Bundestag
Ausschuss f. Gesundheit
Ausschussdrucksache
18(14)0210(6)
gel. ESV zur öAnhörung am 19.10.
2016_AMG
17.10.2016

Stellungnahme zur Anhörung des Ausschusses für Gesundheit des Deutschen Bundestages zur gruppennützigen Forschung an nichteinwilligungsfähigen Menschen am 19. Oktober 2016

Einleitung

Die EU-Verordnung Nr. 536/2014 erlaubt bei Einhaltung zahlreicher Vorgaben gruppennützige Forschung mit nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen. Gruppennutzen bedeutet, dass der/die individuelle Teilnehmer/Teilnehmerin an einer klinischen Prüfung keinen eigenen gesundheitlichen Nutzen für sich selbst erwarten kann, dass aber für die Gruppen von Menschen, die an der gleichen Erkrankung leiden, eine gesundheitsbezogene Nutzenchance besteht.

Typische Beispiele für gruppennützige Forschung sind Studien zur Pharmakokinetik eines Arzneimittels. Es bedarf wohl keiner weiteren Erläuterung, dass man gute Kenntnisse über die Aufnahme, Verteilung, Verstoffwechslung und Ausscheidung eines Arzneimittels beim Menschen braucht um die therapeutisch gebotene Dosierung und die Einnahmedauer und -intervalle zu bestimmen. Diese Kenntnisse sind unabdingbar für eine wirksame und zugleich möglichst sichere Arzneimitteltherapie. Daher hat der deutsche Gesetzgeber 2004 mit der 12. Novelle des AMG in Artikel 41 (2) die gruppennützige klinische Prüfung bei Minderjährigen unter engen Voraussetzungen erlaubt.

Ein weiteres und zunehmend wichtiger werdendes Anwendungsfeld gruppennütziger Forschung im Bereich klinischer Prüfung ist die Identifizierung und Validierung sogenannter Biomarker. Von besonderer Bedeutung sind heute prognostische Biomarker, die die Vorhersage des weiteren Krankheitsverlaufs und/oder des therapeutisch intendierten Ansprechens eines Arzneimittels ermöglichen sollen. Biomarker sind charakteristische biologische Merkmale, die objektiv gemessen werden können, z.B. Laborwerte oder Genotypen. Der wohl allgemein bekannteste Biomarker ist der HER-2-Rezeptor, der bei der Therapie des Brustkrebs vorab bestimmt werden muss, da bestimmte Arzneimittel nur bei dessen ‚Überaktivität‘ wirksam und zur Therapie zugelassen sind. Der einzelne Patient hat von der Teilnahme an ‚Biomarkerforschung‘ in der Regel keinen gesundheitlichen Eigennutzen, wohl aber besteht die realistische Chance, dass zukünftige Patienten einen gesundheitlichen Nutzen dadurch erhalten; daher handelt es sich hier i.d.R ebenfalls um gruppennützige Arzneimittelforschung.

VORSITZENDER:

Prof. Dr. med. Joerg Hasford
Ethik-Kommission der
Bayerischen Landesärztekammer
Tel.: +49(0)89 / 4400 77480
Fax: +49(0)89 / 4400 77482
E-Mail: has@ibe.med.uni-muenchen.de

STELLV. VORSITZENDER:

Prof. Dr. med. Kurt Racké
Ethik-Kommission der
Universität Bonn
Tel.: +49(0)228 / 287 51930 / 51281
Fax: +49(0)228 / 287 51932
E-Mail: racke.kurt@uni-bonn.de

SCHRIFTFÜHRER:

Prof. Dr. iur. Sebastian Graf von Kielmansegg

SCHATZMEISTER:

Dr. med. Guido Grass

BEISITZER:

Dr. phil. Dipl. psych. Angelika Hüppe
Prof. Dr. med. Georg Schmidt
Prof. Dr. jur. Jochen Taupitz
Prof. Dr. med. Ignaz Wessler
Prof. Dr. med. Michael Zenz

POSTANSCHRIFT:

Scharnitzer Straße 7
82166 Gräfelfing

E-MAIL:

med.ethik.komm@netcologne.de

HOMEPAGE:

www.ak-med-ethik-komm.de

BANKKONTO:

Postbank Frankfurt am Main
IBAN DE73 5001 0060 0499 5316 01
BIC PBNKDEFF

Eingetragen in das Vereinsregister beim
Amtsgericht Berlin-Charlottenburg
unter VR 31275B

Therapiestudien der Phasen II-IV gelten, auch wenn Placebo-kontrolliert, als eigennützige Forschung, da der Patient hier die Chance eines eigenen gesundheitlichen Nutzens im Sinne von Linderung oder Heilung erhält. Solche Studien sind nach gegenwärtiger Rechtslage in Deutschland auch mit nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen grundsätzlich erlaubt (s.Art.41(3)AMG). Allerdings muss darauf aufmerksam gemacht werden, dass diese Erlaubnis sich streng genommen nur auf die Evaluierung der Arzneimittelwirkungen erstreckt; Begleituntersuchungen, die nicht direkt eigennützig sind wie die Bestimmung der Pharmakokinetik oder von Biomarkern, sind bislang nicht zulässig.

Entscheidungsfindung und der Beschluss des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland e.V.

Der Arbeitskreis zählt alle 51 Ethik-Kommissionen, die sich in Deutschland an der Bewertung von AMG- und MPG-Studien beteiligen zu seinen Mitgliedern.

Mit der parlamentarischen Verabschiedung der EU-Verordnung 536/2014 und ihrer absehbaren Umsetzung in Deutschland lag es auf der Hand, dass sich der Arbeitskreis intensiver mit dem Artikel 31, der die gruppennützige Forschung mit nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen regelt, befasst. Das Thema: Gruppennützige Forschung mit nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen war dann Schwerpunkt unserer Sommertagung im Juni 2015 in Berlin: Vier Referenten: Prof. Dr. med. Konrad Reinhart, Jena; Prof. Dr.phil. Ludwig Siep, Münster; Prof. Dr.iur. Ralf Müller-Terpitz, Mannheim; und Frau Prof. Dr. Jeanne Nicklas-Faust von der Lebenshilfe e.V. beleuchteten das Thema aus Sicht der Medizin, der Philosophie und Ethik, der Jurisprudenz, und der potentiell Betroffenen. In einer ausführlichen Podiumsdiskussion wurde die Thematik weiter vertieft. Bei der nachfolgenden Mitglieder-versammlung wurde mit einer großen Mehrheit von gut 80% folgender Beschluss gefasst:

„Der Arbeitskreis akzeptiert, dass die VERORDNUNG (EU) Nr. 536/2014 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG in Artikel 31 Absatz 1 unter strengen Voraussetzungen auch gruppennützige Forschung mit nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen zulässt. Dies gilt über Artikel 2 Abs. 3 in Verbindung mit Artikel 2 Abs. 2 Nr. 19 der Verordnung auch für Minderjährige, die aus anderen als aus Altersgründen nicht einwilligungsfähig sind. Der Arbeitskreis empfiehlt dem deutschen Gesetzgeber, von seiner in Artikel 31 Absatz 2 der Verordnung eingeräumten Möglichkeit einer Beibehaltung der strengeren Regelungen des § 41 Absatz 3 AMG und des § 41 Abs. 2 S. 2 AMG, wonach ein bloßer Gruppennutzen bei einer klinischen Prüfung mit dem genannten Personenkreis nicht ausreicht, keinen Gebrauch zu machen.“

Darüber hinaus bat der Arbeitskreis, sofern sich der Gesetzgeber dieser Empfehlung anschließt, die Bundesregierung drei Jahre nach Inkraft-

treten des Gesetzes einer Erfahrungsbericht zu der Anwendung von Art. 31 in Deutschland zu geben.

Dieser Beschluss wurde den zuständigen Bundesministerien für Gesundheit und Justiz zugeleitet.

Begründung

Die Mitglieder des Arbeitskreises wissen um die besondere, historisch bedingte Sensibilität dieses Themas in Deutschland. Dennoch haben sie sich mehrheitlich dafür ausgesprochen, den vom Europäischen Parlament und dem Europäischen Rat verabschiedeten Text des Artikels 31 auch in Deutschland gelten zu lassen. Wir sind dabei auch davon ausgegangen, dass diese beiden demokratisch legitimierten Institutionen keine offensichtlich grundrechtswidrigen Gesetzestexte verabschieden, und dass die mit der EU V Nr. 536/2014 einhergehenden Schutzvorschriften als ausreichend anzusehen sind.

Auch das Übereinkommen zum Schutz der Menschenrechte und der Menschenwürde im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin: Übereinkommen zu Menschenrechten und Biomedizin, des Europarates von 1977 erlaubt unter eng definierten Voraussetzungen in Artikel gruppennützige Forschung mit Einwilligungsunfähigen. Der Beschluss des Arbeitskreises erfolgte auch in Übereinstimmung mit Punkt 28 der Deklaration von Helsinki (2013).

Der Artikel 31 der EU-V Nr.536/2014 lautet:

Klinische Prüfungen mit nicht einwilligungsfähigen Prüfungsteilnehmern

(1) Nicht einwilligungsfähige Prüfungsteilnehmer dürfen, sofern sie ihre Einwilligung nach Aufklärung nicht vor Verlust ihrer Einwilligungsfähigkeit erteilt oder sie diese verweigert haben, nur dann an klinischen Prüfungen teilnehmen, wenn außer den in Artikel 28 aufgeführten Voraussetzungen auch alle folgenden Voraussetzungen erfüllt sind:

- a) Es wurde eine Einwilligung nach Aufklärung ihres gesetzlichen Vertreters eingeholt;
- b) der nicht einwilligungsfähige Prüfungsteilnehmer hat die Informationen gemäß Artikel 29 Absatz 2 in einer Form erhalten, die seiner Fähigkeit, diese zu begreifen, angemessen ist;
- c) der ausdrückliche Wunsch eines nicht einwilligungsfähigen Prüfungsteilnehmers, der in der Lage ist, sich eine Meinung zu bilden und die in Artikel 29 Absatz 2 genannten Informationen zu beurteilen, die Teilnahme an der klinischen Prüfung zu verweigern oder seine Teilnahme daran zu irgendeinem Zeitpunkt zu beenden, wird vom Prüfer beachtet;
- d) über eine Entschädigung für Ausgaben und Einkommensausfälle, die sich direkt aus der Teilnahme an der klinischen Prüfung ergeben, hinaus gibt es für die Prüfungsteilnehmer oder ihre gesetzlichen Vertreter keine finanziellen oder anderweitigen Anreize;
- e) die klinische Prüfung ist im Hinblick auf nicht einwilligungsfähige Prüfungsteilnehmer unerlässlich und Daten von vergleichbarer

Aussagekraft können nicht im Rahmen klinischer Prüfungen an einwilligungsfähigen Personen oder mit anderen Forschungsmethoden gewonnen werden;

f) die klinische Prüfung steht im direkten Zusammenhang mit einem klinischen Zustand, unter dem der Prüfungsteilnehmer leidet;

g) es gibt wissenschaftliche Gründe für die Erwartung, dass die Teilnahme an der klinischen Prüfung i) einen direkten Nutzen für den nicht einwilligungsfähigen Prüfungsteilnehmer zur Folge haben wird, der die Risiken und Belastungen überwiegt, oder ii) Nutzen für die repräsentierte Bevölkerungsgruppe, zu der der betroffene nicht einwilligungsfähige Prüfungsteilnehmer gehört, zur Folge haben wird, sofern die klinische Prüfung im direkten Zusammenhang mit dem lebensbedrohlichen oder zu Invalidität führenden klinischen Zustand steht, unter dem der Prüfungsteilnehmer leidet, und sofern die Prüfung den betroffenen nicht einwilligungsfähigen Prüfungsteilnehmer im Vergleich zur Standardbehandlung seiner Krankheit nur einem minimalen Risiko und einer minimalen Belastung aussetzt.

(2) Absatz 1 Buchstabe g Ziffer ii lässt mögliche strengere nationale Regelungen unberührt, die die Durchführung derartiger klinischer Prüfungen an nicht einwilligungsfähigen Prüfungsteilnehmern verbieten, wenn keine wissenschaftlichen Gründe vorliegen, die erwarten lassen, dass eine Teilnahme an der klinischen Prüfung einen direkten Nutzen für den Prüfungsteilnehmer zur Folge hat, der die Risiken und Belastungen einer Teilnahme an der Prüfung überwiegt.

(3) Der Prüfungsteilnehmer wird so weit wie möglich in den Einwilligungsprozess einbezogen.

Der Artikel 28, dessen Anforderungen ebenfalls erfüllt sein müssen, spezifiziert u.a. zusätzlich:

- Der erwartete Nutzen für die Prüfungsteilnehmer oder für die öffentliche Gesundheit muss die vorhersagbaren Risiken und Nachteile rechtfertigen;
- Das Recht der Prüfungsteilnehmer auf körperliche und geistige Unversehrtheit, Privatsphäre und Schutz der betreffenden Daten muss gewahrt bleiben;
- Die klinische Prüfung muss so geplant werden, dass sie mit möglichst wenig Schmerzen, Beschwerden, Angst und allen anderen vorhersehbaren Risiken für die Prüfungsteilnehmer verbunden ist. Die Risikoschwelle als auch das Ausmaß der Belastung muss im Prüfplan eigens definiert werden und ständig überprüft werden.
- Der Patient und ggfs. sein gesetzlicher Vertreter müssen vollumfänglich aufgeklärt worden sein und danach eingewilligt haben.

Artikel 31 in Verbindung mit Artikel 28 formulieren geradezu spiegelbildlich all die Einschränkungen mit denen der deutsche Gesetzgeber 2004 mit der 12. AMG-Novelle die gruppennützige Forschung bei Minderjährigen in Art. 41 (2) explizit zuließ. Uns ist ein Mißbrauch dieser Regelung in Deutschland in den vergangenen 12 Jahren, seit diese Erlaubnis existiert, nicht bekannt. Man darf in diesem Zusammenhang nicht vergessen, dass hierzulande sowohl die zuständigen Bundesoberbehörden als auch die Ethik-Kommission solche Anträge auf gruppen-

nützige Forschung sehr sorgfältig bezüglich der Einhaltung der gesetzlichen Vorgaben prüfen. Zudem sind diese Anträge eher selten, so waren es laut Auskunft des BfArMs 2014 z.B., weniger als 10 Anträge.

Es ist nicht leicht zu verstehen, dass das, was für Minderjährige seit vielen Jahren gesetzlich erlaubt ist, bei Erwachsenen ohne Ausnahme verboten werden soll. Zudem ist in Artikel 31 der EU-Verordnung auch festgehalten, dass diese Forschung nur zulässig ist, wenn die klinische Prüfung „unerlässlich ist und Daten von vergleichbarer Aussagekraft nicht im Rahmen klinischer Prüfungen an einwilligungsfähigen Personen oder mit anderen Forschungsmethoden gewonnen werden können“. Das Subsidiaritätsprinzip bei den Forschungsmethoden gilt also auch hier. Darüber hinaus dürfen die mit der Teilnahme verbundenen Risiken und Belastungen nur minimal sein. Ein Anhaltspunkt, was in Deutschland unter minimalen Risiken und Belastungen zu verstehen ist, gibt hat der Gesundheitsausschuss des Deutschen Bundestages im Gesetzgebungsverfahren zur 12. AMG-Novelle dargelegt: „Messen, Wiegen, Befragen, Beobachten, Auswerten von Speichel-, Urin- und Stuhlproben, Auswerten bereits gewonnener Blutproben, zusätzliche Entnahme einer geringen Menge an Blut aus einem bereits vorhandenen Venenzugang, funktionsdiagnostische Untersuchungen wie EEG und EKG sowie Kapillarblutentnahmen, soweit dies für die Arzneimittelprüfung erforderlich ist....“

Da mit dem Inkrafttreten der EU-Verordnung umfangreiche Transparenzregelungen bezüglich aller genehmigten klinischen Prüfungen realisiert sein werden, würde zudem ein etwaiger Missbrauch dieser Option sehr schnell entdeckt werden.

Aus ethischen Überlegungen wie Schutz der Autonomie der Versuchsperson, ist natürlich anzustreben, dass dem mutmaßlichen Willen des Betroffenen weitestgehend zu folgen ist. Eine Vorabverfügung kann diese Intention zusätzlich stärken.

Abschließend sei noch darauf hingewiesen, dass die für Ärzte verbindliche Deklaration von Helsinki(2013) in Punkt 28 ebenfalls die gruppennützige Forschung mit nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen unter strengen Voraussetzungen erlaubt:

„28. Bei einer potentiellen Versuchsperson, die nicht einwilligungsfähig ist, muss der Arzt die Informierte Einwilligung des rechtlichen Vertreters einholen. Diese Personen dürfen nicht in eine wissenschaftliche Studie einbezogen werden, die ihnen aller Wahrscheinlichkeit nach nicht nützen wird, sofern nicht beabsichtigt wird, mit der Studie die Gesundheit der Gruppe zu fördern, der die potentielle Versuchsperson angehört, die Forschung nicht mit Personen durchgeführt werden kann, die eine Informierte Einwilligung geben können, und die Forschung nur minimale Risiken und minimale Belastungen birgt.“

Der Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland sieht daher keinen Anlass von seiner Empfehlung an die Bundesregierung (und an den Gesetzgeber), den Artikel 31 der EU-Verordnung Nr.536/2014 nicht mit eigener Gesetzgebung zu ergänzen, abzurücken.

München, den 17.10.2016

Prof. Dr.med. Joerg Hasford