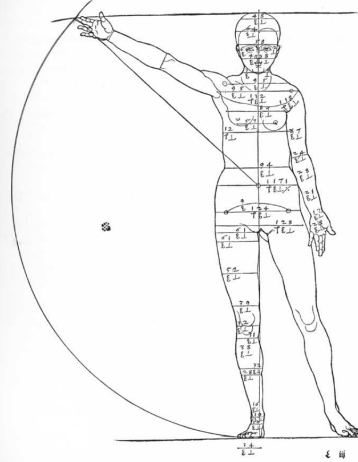


>Studien an akut nicht- einwilligungsfähigen Patienten ... aus juristischer Sicht

Prof. Dr. Thomas Gutmann



1. Irrelevanz der bisherigen „Modelle“

Die bisherigen deutschen Diskussionen zu diesem Thema, die auf der Grundlage der früheren Fassung des AMG geführt worden sind, haben sich als solche **erledigt**:

- **„Gießener Modell“**
 - Einholung der Meinung eines beliebigen an der klinischen Prüfung nicht beteiligten Arztes (*Habermann et al., NJW 2000, 3389*)
- **„Heidelberger Verfahren“**
 - Auch akut nicht-einwilligungsfähige Patienten sollten § 41 Abs. 3 AMG a.F. unterfallen.
 - kumulative Anwendung von § 41 Abs. 3 AMG a.F. (Schutzvorschriften zugunsten Einwilligungsunfähiger) und § 41 Abs. 1 AMG a.F.
 - Zur Not Eilentscheidung durch einen (fachlich notwendigerweise überforderten) Betreuungsrichter (*Steiner et al., DMW 2008, 787; Brückner et al., MedR 2010, 69*)

1. Irrelevanz der bisherigen „Modelle“

- „Münsteraner Modell“
 - Den besonderen Fall einer Einwilligungsunfähigkeit nur aufgrund eines Notfalls regelte das AMG a.F. *allein* in § 41 Abs. 1 S. 2 und 3 AMG.
 - § 41 Abs. 1 S. 2 AMG enthält eine Spezialregelung für einen besonderen Fall der mutmaßlichen Einwilligung
 - Es wird grundsätzlich keine Entscheidung eines Vertreters benötigt (sofern ein solcher nicht bereits vor dem Notfall vorhanden und im Notfall erreichbar ist)
 - Die Ethik-Kommission hat hierbei eine zentrale steuernde Funktion

3

Nun:

Der europäische Gesetzgeber hat sich in Art. 35 der VO 536/2014 (und ebenso im wortgleichen Art. 68 der Medizinprodukt-VO 2017/745) den Grundgedanken des „Münsteraner Modells“ angeschlossen:

Grundprinzip:

- Für Personen, die nur notfallbedingt („akut“) nicht einwilligungsfähig sind, müssen **andere Regeln** gelten als für dauerhaft nicht einwilligungsfähige Personen
- Die „klinischen Prüfungen in Notfällen“ folgen – ohne dass dieser *Begriff* genannt würde – den **Grundsätzen des mutmaßlichen Willens des Probanden** (vgl. § 630d Abs. 1 Satz 4 BGB) und werden durch diese legitimiert
- Die folgenden Grundsätze gelten unmittelbar für klinische Prüfungen im Arzneimittel- und im Medizinprodukterecht und können im Grundsatz in anderen Bereichen analog angewendet werden.

4

2. Persönlicher Anwendungsbereich des Art. 35 der VO 4

Der Prüfungsteilnehmer ist (nur) „aufgrund der Dringlichkeit der Situation, die sich aus einem plötzlichen lebensbedrohlichen oder einem anderen plötzlichen schwerwiegenden Gesundheitszustand ergibt, [...] nicht in der Lage, im Voraus eine Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen und Informationen über die klinische Prüfung zu erhalten“ (Art. 35 Abs. 1 lit. a)

- Beispiele in Erwägungsgrund 36 der VO: „multiple Traumata, Schlaganfälle oder Herzinfarkte [...]. In solchen Fällen kann eine Behandlung im Rahmen einer bereits genehmigten und in Durchführung begriffenen klinischen Prüfung zielführend sein.“

5

3. Sachlicher Anwendungsbereich

3.1 Unmöglichkeit eines *informed consent* (nur) aufgrund der Notfallsituation

„[E]s 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“ (Art. 35 Abs. 1 lit. c)

- weil es keinen gesetzlichen Vertreter gibt (Regelfall)
 - oder weil dieser aus Zeitgründen nicht einbezogen werden kann
- Art. 35 der VO 536/2014 gilt auch für klinische Prüfungen in Notfällen bei (nicht einwilligungsfähigen) minderjährigen und dauerhaft nicht einwilligungsfähigen erwachsenen Personen (vgl. auch Abs. 2 lit. a)
- Er ist vorrangig gegenüber den Art. 28, 31 und 32 der VO, soweit dort der *informed consent vor Beginn der Prüfung* geregelt ist, *nicht* aber gegenüber den dort enthaltenen weiteren Voraussetzungen für klinische Prüfungen

6

3. Sachlicher Anwendungsbereich

3.2 Subsidiarität der mutmaßlichen Einwilligung

- Die mutmaßliche Einwilligung ist als bloßes Einwilligungssurrogat gegenüber der Einwilligung (und ihrer Verweigerung) subsidiär.
- **Ist der einschlägige Notfall bei einem dem Arzt bereits bekannten Patienten ausnahmsweise voraussehbar, muss die individuelle Einwilligung zur Teilnahme an der Studie im Vorhinein eingeholt werden**
- Sonst ist der Notfall zugleich nicht ursächlich dafür, dass keine informierte Einwilligung zur Teilnahme eingeholt werden kann (Art. 35 Abs. 1 lit a) der VO 536/2014), und die Voraussetzungen des Art. 35 VO 536/2014 liegen nicht vor.
- (Folgefrage: Was ist, wenn die mögliche Vorab-Aufklärung unterlassen wurde? Vgl. die Rechtsprechung zu dieser Konstellation in Fällen der sog. Operationserweiterung)

7

3. Sachlicher Anwendungsbereich

3.3 Begrenzung des Gegenstands der klinischen Prüfung

„[D]ie klinische Prüfung steht in direktem Zusammenhang mit dem klinischen Zustand des Prüfungsteilnehmers, d[er] die Einholung der Einwilligung nach Aufklärung des Prüfungsteilnehmers oder seines gesetzlichen Vertreters nach Aufklärung und die Bereitstellung der Informationen innerhalb der für die Behandlung zur Verfügung stehenden Zeit unmöglich macht, und die klinische Prüfung kann aufgrund ihrer Art ausschließlich in Notfallsituationen durchgeführt werden“
(Art. 35 Abs. 1 lit. e)

8

4. Das normative Grundprinzip

- Die „klinischen Prüfungen in Notfällen“ sind auf Interventionen beschränkt, die dem Probanden potentiell medizinisch nützen.
- Sie folgen den Grundsätzen des mutmaßlichen Willens des Probanden

4.1 Grundvoraussetzung: Wahrscheinlicher medizinischer Vorteil

4.1.1 Das zentrale materielle Kriterium

„[E]s gibt wissenschaftliche Gründe für die Erwartung, dass die Teilnahme des Prüfungsteilnehmers an der klinischen Prüfung **unter Umständen [potentiell / will have the potential] einen direkten klinisch relevanten Nutzen für den Prüfungsteilnehmer zur Folge hat**, mit dem eine nachweisbare gesundheitsbezogene Verbesserung erreicht wird, die das Leiden des Prüfungsteilnehmers lindert und/oder seine Gesundheit verbessert, oder mit dem die Diagnose seiner Krankheit ermöglicht wird“ (Art. 35 Abs. 1 lit. b)

9

4. Das normative Grundprinzip

- **Testfrage:**
Würde jedes Mitglied der Ethik-Kommission aufgrund der in den Studienunterlagen belegten wissenschaftlichen Datenlage wollen, im Falle des einschlägigen (Not-) Falles in die klinische Prüfung einbezogen zu werden?
- **Faustregel:**
„In Fällen, in denen beim Patienten die Standardtherapie angewendet wird, entspricht es im Regelfall seinem mutmaßlichen Willen, wenn er eine Behandlung zusätzlich erhält, von der nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse ein Nutzen erwartet werden kann (add-on-Studie).“ (Brückner et al. MedR 2010, 69, 70)

10

4. Das normative Grundprinzip

4.1.2. Verfahrensrationalität

Wer kann/muss wann entscheiden, ob das zentrale materielle Kriterium erfüllt ist?

- Die rechtliche Verantwortung dafür, dass sein Handeln nach Art. 35 VO 536/2014 aufgrund des mutmaßlichen Willens des Patienten/Probanden gerechtfertigt ist, trägt der Prüfarzt im Zeitpunkt der Entscheidung, den konkreten Prüfungsteilnehmer in die klinische Prüfung einzubeziehen
- **Die grundsätzliche ex-ante-Einschätzung über das Vorliegen des Kriteriums muss jedoch vor allem der Ethik-Kommission obliegen**

Dies ist nunmehr rechtlich klargestellt:

- **Gemäß § 40 Abs. 4 S. 2 AMG i.V.m. Art. 6 Abs. 1 lit. b der VO 536/2014 hat die zuständige Ethik-Kommission hierzu Stellung zu nehmen.**

11

4. Das normative Grundprinzip

Dies ist ein **Erfordernis prozeduraler Rationalität**.

- Die größte Expertise zur Beurteilung der Frage, ob „wissenschaftliche Gründe für die Erwartung, dass die Teilnahme des Prüfungsteilnehmers an der klinischen Prüfung unter Umständen einen direkten klinisch relevanten Nutzen für den Prüfungsteilnehmer zur Folge hat“, hat die Ethik-Kommission.
- Kann sich die Ethik-Kommission mit Gründen vom Vorliegen dieses Kriteriums überzeugen, so kann der Prüfarzt davon ausgehen, dass jede vernünftig denkende Person an der Studie teilnehmen würde und diese Teilnahme deshalb (vorbehaltlich anderslautender Informationen im Einzelfall) dem mutmaßlichen Willen des *typischen* nicht-einwilligungsfähigen Notfallpatienten entspricht.

12

4. Das normative Grundprinzip

4.1.3 Sonderfrage Randomisierung

Art. 35 Abs. 1 lit b) der VO 536/2014 erfasst auch randomisierte Studien

- Klinische Prüfungen in der Notfallmedizin dürfen nur im Verhältnis zur Standardtherapie und nicht placebokontrolliert erfolgen
- *„Eine Teilnahme an einer randomisierten Studie entspricht im Normalfall dem mutmaßlichen Willen des Patienten, sofern der Patient nur durch Einbeziehung in die Studie die Chance bekommt, eine der Standardtherapie möglicherweise überlegene Therapie zu erhalten.“ (Brückner et al. MedR 2010, 69, 70)*
- Bei randomisierten Studien muss eine erhebliche Evidenz zugunsten der experimentellen Therapie vorliegen, die jedoch noch nicht so weit erhärtet sein darf, dass die für randomisierte Studien erforderliche Equipoise nicht mehr besteht.

13

4. Das normative Grundprinzip

4.2. Mutmaßlicher Wille versus „bestes Interesse“

- In der Praxis folgt Grundvoraussetzung (4.1.1) bei Notfallpatienten, die den Forschenden unbekannt sind, dem Prinzip des „besten Interesses“, also einer objektiven Bewertung der Gesundheitsinteressen des möglichen Probanden
- Dies gilt jedoch nicht, wenn die Präferenzen des Patienten bekannt sind.
- Maßstab für den mutmaßlichen Willen ist die Frage, wie sich der konkrete Betroffene selbst in der konkreten Situation entscheiden würde, wenn er gefragt werden und über sich selbst bestimmen könnte. Deshalb:
„[D]er Prüfer bescheinigt, dass der Prüfungsteilnehmer nach seiner Kenntnis zuvor keine Einwände gegen die Teilnahme an der klinischen Prüfung geäußert hat“ (Art. 35 Abs. 1 lit. d)
- Angehörige können die Rolle einer Informationsquelle über frühere mündliche oder schriftliche Äußerungen des Probanden haben.
- Problem der Formulierung „keine Einwände [...] geäußert hat“

14

5. Neu: Zusätzliche materielle Einschränkung

„Die klinische Prüfung ist im Vergleich zur Standardbehandlung seiner Krankheit **nur ein minimales Risiko und eine minimale Belastung** für den Prüfungsteilnehmer“ (Art. 35 Abs. 1 lit. f)

- **systemfremd** in der normativen Logik des mutmaßlichen Willens
- Dialektik von Schutz und Schädigung

Warum soll dann, wenn es in der Notfall- und Intensivmedizin um Leben und Tod des Patienten geht, eine (ex ante wahrscheinliche) signifikante Erhöhung der Überlebenschance des Patienten im Rahmen der klinischen Prüfung nur dann zulässig sein, wenn damit „nur ein minimales Risiko und eine minimale Belastung für den Prüfungsteilnehmer“ verbunden sind??

- **massive Beschränkung des Anwendungsbereichs des Art. 35 der VO 536/2014 zu Lasten der Patienteninteressen**
- nur begrenzter Spielraum für eine ‚schadensbegrenzende‘ Auslegung

15

6. Weiteres Verfahren

6.1 Während der Intervention

- **Das zentrale materielle Kriterium des Art. 35 der VO 536/2014 ist dynamisch:** Erforderlich ist eine enge Kontrolle der Studie.
- Erweist sich das zu prüfende Arzneimittel als weniger effektiv oder mit größeren Risiken und/oder Nebenwirkung verbunden als angenommen, kann dies dazu führen,
 - dass nicht länger „wissenschaftliche Gründe“ vorliegen „für die Erwartung, dass die Teilnahme des Prüfungsteilnehmers an der klinischen Prüfung einen direkten klinisch relevanten Nutzen“ für ihn zur Folge hat
 - Umgekehrt können Equipose-Überlegungen dazu führen, dass dann, wenn sich das zu prüfende Arzneimittel als deutlich überlegen erweist, die Rechtfertigung für eine weitere Randomisierung dieser hoch vulnerablen Patienten früher als geplant entfallen kann

16

6. Weiteres Verfahren

6.2 Nach der Intervention

Unverzüglich Nachholung der Einwilligung nach Aufklärung

- für nicht einwilligungsfähige und minderjährige Prüfungsteilnehmer durch ihren gesetzlichen Vertreter
- für andere (= grundsätzlich einwilligungsfähige Prüfungsteilnehmer) „beim Prüfungsteilnehmer oder bei seinem gesetzlichen Vertreter* [...], je nachdem, welche Einwilligung zuerst eingeholt werden kann“; in letzterem Fall wird die Einwilligung nach Aufklärung des Prüfungsteilnehmers zur weiteren Teilnahme an der klinischen Prüfung bei diesem selbst eingeholt, sobald er wieder einwilligungsfähig ist.

*(*falls es einen gibt)*

17

7. Datenschutz

Prämisse des Gesetzgebers:

Die klinische Prüfung im Notfall darf nicht an der fehlenden datenschutzrechtlichen Einwilligung scheitern

Art. 35 Abs. 3 der VO 536/2014:

„Erteilt der Prüfungsteilnehmer oder gegebenenfalls sein gesetzlicher Vertreter seine Einwilligung nicht, wird er davon in Kenntnis gesetzt, dass er das Recht hat, der Nutzung von Daten, die im Rahmen der klinischen Prüfung gewonnen wurden, zu widersprechen“

ist durch die seit dem 25. Mai 2018 geltende DSGVO allerdings **überholt**.

18

7. Datenschutz

- **Die Befugnis**, die für den Einbezug eines Probanden kraft Art. 35 VO 536/2014 notwendigen Gesundheitsdaten (§ 9 Abs. 1 DSGVO) ohne dessen Einwilligung (vorläufig) zu verarbeiten, **ergibt sich**
 - aus Art. 9 Abs. 2 lit. i DSGVO (öffentliches Interesse im Bereich der öffentlichen Gesundheit) i.V.m. Art. 6 Abs 1 lit. c DSGVO und § 40b Abs. 6 Satz 2 Nr. 2 AMG (str.)
 - sowie Art. 9 Abs. 2 lit j DSGVO i.V.m. § 40b Abs. 6 Satz 2 Nr. 2 b) AMG bzw. § 27 BDSG (wissenschaftliche Forschungszwecke) (str.)
 - sowie **jedenfalls aus Art. 9 Abs. 2 lit. c DSGVO** (Schutz lebenswichtiger Interessen der betroffenen Person)
- Der wieder einwilligungsfähige Proband oder sein gesetzlicher Vertreter können im Anschluss die Rechte aus den Art. 15–21 DSGVO wahrnehmen. Es gelten dabei aber die Forschungsprivilegien (§ 40b Abs. 6 Satz 2 Nr. 2 AMG; § 27 BDSG oder z.B. § 17 Landesdatenschutzgesetz NRW) sowie Art. 9 Abs. 2 lit. h DSGVO i.V.m. § 40b Abs. 6 Satz 2 Nr. 2 AMG.

19

>Studien an akut nicht- einwilligungsfähigen Patienten ... aus juristischer Sicht

Prof. Dr. Thomas Gutmann

