

Fairer Zugang zu Studien für ältere Menschen.

Ein vernachlässigtes forschungsethisches
Grundprinzip?

Prof. Dr. Dr. Daniel Strech

Arbeitskreis der Medizinischen Ethikkommissionen
Berlin 20.6.2014

CELLS CENTRE FOR
ETHICS AND LAW
IN THE LIFE SCIENCES
HANNOVER

MHH Medizinische Hochschule
Hannover

Agenda

- Das Prinzip „Fairer Zugang zu Studien ...“
- Status quo
- Konzeptionelle Überlegungen
- Fazit

Zum Prinzip „Fairer Zugang ...“

Prinzip: Faire Auswahl der Studienteilnehmer

- Beispiele für „unfaire“ Auswahl
 - Selektive Rekrutierung **vulnerabler** Gruppen → eingeschränkte Möglichkeit eigene Interessen zu vertreten → CAVE: Überprotektion
 - Selektives Vorenthalten eines Gruppennutzens (z.B. Erkenntnisgewinn für ältere Menschen, Kinder u.a.)
 - Selektives Vorenthalten eines Individualnutzens (siehe z.B. HIV/AIDS in 1990er)

- Prüfkriterien zum Ausschluss bestimmter Gruppen
 1. Eignung für Forschungsziele
 2. Risikominimierung
 3. Aufwand/Kosten

Ältere Menschen:

1. Eignung für Forschungsziele

- **Positiv:** Klinische Relevanz, relative Häufigkeit
 - >60% Krebspatienten >65 Jahre¹
 - >30% Krebspatienten >75 Jahre¹

- **Negativ:** Beeinflussung der Ergebnis-Validität
 - Subgruppe wie z.B. unzureichende physische/kognitive Kompetenz für spezielle physische/kognitive Tests

- Pharmakodynamik/-kinetik (u.a. Nierenfunktion)
- Multimorbidität, Komedikation
 - **Negativ** (Effektmodulation) & **Positiv** (Bedarf)

1. Talarico et al. (2004) J Clin Oncol

Ältere Menschen:

2. Risikominimierung

- Risikominimierung
 - Subgruppe: Spezielle Komorbidität, Komedikation
 - Oder: Durchschnittlich geringere Toleranz von NW?
(Immunsystem, anticholinerge Effekte, Kochendichte)

- Konsequenz
 - Ausschluss ODER Monitoring (evtl. Dosisreduktion)?

Ältere Menschen:

3. Aufwand/Kosten

- Interessen der Studienverantwortlichen/-sponsoren
 - Möglichst schnell, möglichst große Effektstärken zeigen
 - Nicht per se verwerflich

- Prinzip: Verhältnismäßigkeit
 - a) Wissen zu Informationsverlust (klinische Relevanz)
 - b) Wissen zu Aufwand/Kosten

Status quo

ICH E7 (1993): Studies in support of special populations: Geriatrics

□ ICH E7

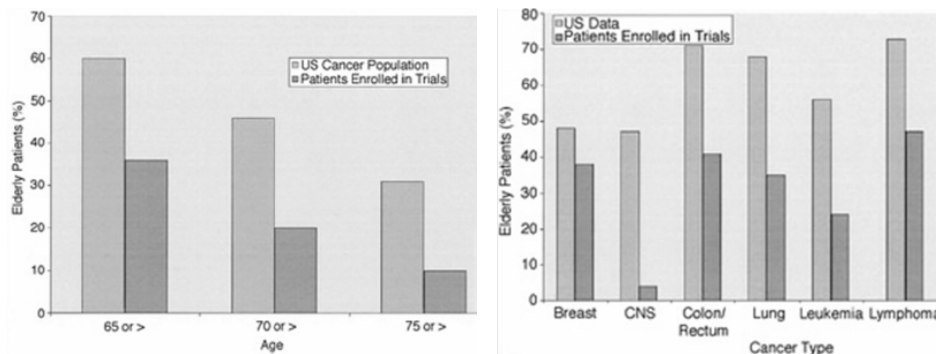
- Studienteilnehmer: **Angemessen repräsentativ** für die Gruppe, die mit dem Medikament behandelt werden soll
- **100 Patienten** (in "Clinical Database") ausreichend zur Detektion klinisch relevanter Unterschiede: in altersübergreifenden Indikationsbereichen
- **Mehrzahl:** Wenn Erkrankung mit Alterung assoziiert (z.B. Alzheimer)

□ Ergänzung in 2000: Questions & Answers (Q&A)

- With the increasing size of the geriatric population [...] and in view of the recent advances in pharmacokinetics and pharmacodynamics [...] the importance of geriatric data [...] has increased

Status quo: Repräsentation älterer Patienten in Zulassungsstudien

- Talarico et al. (2004) J Clin Oncol: 55 Studien (FDA)
- Dale et al. (2012) J Natl Cancer Inst



Status quo: Begründung des Studienausschlusses

- Übersichtsarbeit zu 251 Herzinsuffizienzstudien¹
 - 25% = Obere Altersgrenze unbegründet
 - 43% = Obere Altersgrenze schlecht begründet
 - z.B. „Vermutete“ Komorbidität bei älteren Patienten

- Retrospektive Analyse von 225 Studienprotokollen einer lokalen Ethikkommission²
 - 155 Studien von 225 relevant für alte Menschen
 - 85 (55%) = Altersbegrenzung unnötig/unangemessen

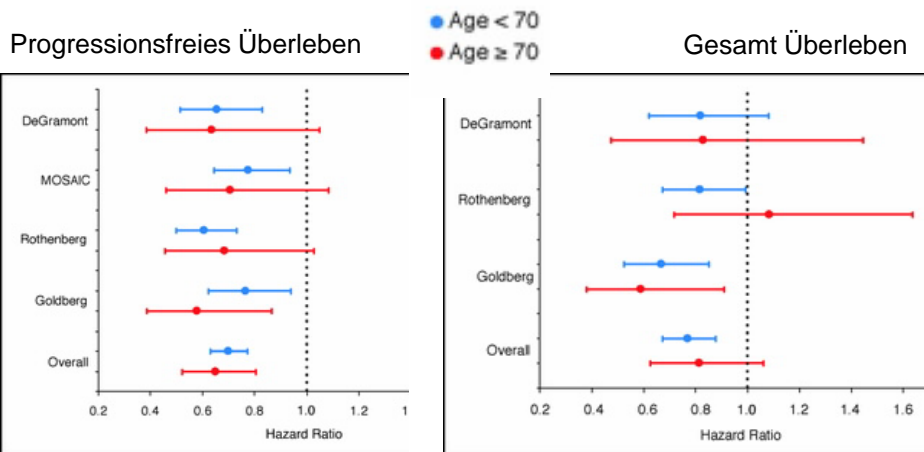
1. Cherubini et al. (2011) Arch Intern Med
2. Bayer & Tadd (2010) BMJ

Status quo: Praktische Relevanz

- Klinisch relevante Unterschiede in Subgruppen älterer Patienten?
 - Wie (klinisch) relevant? Wie häufig? Prädiktoren?
 - Mehr als 100 Fälle notwendig?
 - „Repräsentative“ Teilnahmerate?

- Einzelfallbeschreibungen
 - Z.B. Chemotherapie beim kolorektalen Karzinom (FOLFOX4-Schema)

Wirksamkeit von FOLFOX4 alle 2 Monate. Effekte von Blutbildveränderungen?



Goldberg et al., J Clin Oncol 2006

Folie modifiziert nach Petra Thürmann

Amendment zur S3 Leitlinie „Kolorektales Karzinom“: Adjuvante Therapie

Stadium	Empfehlung zur Therapie	EG/ES	Substanz/Protokoll	Studie/Literatur
I	nein	n. a.	n. a.	n. a.
II ohne RF	kann	0/1b	Fluoropyrimidin	QUASAR (18)
II mit RF	sollte	B/3	Fluoropyrimidin	
III	soll	A/1	Oxaliplatin/5FU (FOLFOX)	MOSAIC (16)
Patienten < 70 Jahre	soll	A/1	Fluoropyrimidin (5-FU)	gepoolte Analyse (19)
Patienten > 70 Jahre	zurückhaltender Einsatz	B	Oxaliplatin-Kombinationen*	NSABP C-08 (e1), Petacc-8, ACCENT (e2)

Schmiegel et al., Dtsch Arztebl 2009

Folie modifiziert nach Petra Thürmann

(Andere potentielle) Barrieren¹⁻³

- Patientenseitige Gründe (höhere Ablehnung)
 - Logistische Probleme, schlechter sozialer Support
 - Geringeres Vertrauen in "fremde" Ärzte

- Arztseitige Gründe (geringere Zuweisung)
 - Unangemessene Sorgen um kognitive Kompetenz des Patienten und/oder Toxizität der Prüfsubstanz
 - Weniger "Aktivismus"/Mehr "Akzeptanz" in medizinischer Versorgung älterer Patienten?

1. Kornblith et a. (2002) Cancer
2. Delva et al. (2011) BMC Cancer
3. Bellara (2013) Cancer Treatment Reviews

Konzeptionelle Überlegungen

EFGCP Guidelines on “Medical Research for and with Older People in Europe” (2013)

- ❑ Geriatrische Expertise in Ethikkommissionen
- ❑ Informed Consent vereinfachen?
 - Simple tools for checking patient’s capacity to consent → additional informed consent is not required from a legal representative
 - Information sheets separate for older patients/participants: concise in content [...] and appropriate for the older patients/participants (e.g., avoid abstract concepts, multiple options)
 - Begleitende empirische Evaluation von erwünschten und unerwünschten Wirkungen notwendig?

Vernünftige Gründe für nicht repräsentativen Studieneinschluss

- ❑ Nicht-repräsentative Daten (z.B. n=100) ausreichend für valide, generalisierbare Schlüsse für Nutzen und Schadenspotentiale
- ❑ Risiken für ältere Menschen im Durchschnitt höher
- ❑ Aufwand/Kosten höher



Vernünftige Gründe für nicht repräsentativen Studieneinschluss

- ❑ Nicht-repräsentative Daten (z.B. n=100) ausreichend für valide, generalisierbare Schlüsse für Nutzen und Schadenspotentiale
- ❑ Risiken für ältere Menschen im Durchschnitt höher
- ❑ Aufwand/Kosten höher



Vernünftige Gründe für nicht repräsentativen Studieneinschluss

- ❑ Nicht-repräsentative Daten (z.B. n=100) **ausreichend für valide, generalisierbare Schlüsse** für Nutzen und Schadenspotentiale
- ❑ Risiken für ältere Menschen im Durchschnitt höher
- ❑ Aufwand/Kosten höher

Werturteile in der Grauzone



Stakeholder

- Forscher/Sponsoren

- Zulassungsbehörden
 - ICH E7 (1993) → Q/A (2010) → ???

- Kostenerstattung (GBA/IQWiG)
 - Methoden, Berichtspläne → Bedarf?

- Ethikkommissionen?

Überlegungen zur Rolle von Ethikkommissionen

- *"In 85 studies the age restriction was inappropriate and unnecessary, but ethical review had **failed** to highlight this issue."*¹
 - [...] request justification whenever protocols include inappropriate age restrictions and if this is not forthcoming, approval might be conditional on age limits being removed.
 - Angemessen? Machbar?

- Klärungsbedarf
 1. Urteil über unangemessene Altersbeschränkung
 2. Urteil über unangemessene Teilnahmeraten
 3. Bedeutsam für Individualstudie oder „Clinical Database“?
 4. Rechtsgrundlage?
 5. Politische Rolle

1. Bayer & Tadd (2010) BMJ

Politische Rolle des Arbeitskreises?

- Kompetenz und Reputation nutzen, um auf strukturelle Missstände aufmerksam zu machen
 - Missstände, welche individuelle EKs aufgrund der Rechtslage (und/oder aufgrund fehlender Informationen im Einzelfall) nicht ändern können

- Analogie zum Thema Studienregistrierung
 - Positionspapier des Arbeitskreises vom 7. März 2013 zur "Notwendigkeit einer Pflicht zur Studienregistrierung"

Fazit

- Fairness
 - Schaden vermeiden, Nutzen ermöglichen
 - Nicht unbedingt: Repräsentative Teilnahmerate per se

- Relevante Evidenz?
 - Erwartete Unterschiede belegt? Prädiktoren?
 - Evidenz für Aufwand/Kosten? Verhältnismäßig?

- Ethikkommission
 - Kenntnis zum „Clinical Database“ schwierig
 - Geriatrische Expertise = u.a Prävention von Überprotektion durch Ethikkommissionen!
 - Modifizierter Informed Consent? Politische Rolle?

Fairer Zugang zu Studien für ältere Menschen.

Ein vernachlässigtes forschungsethisches
Grundprinzip?

Prof. Dr. Dr. Daniel Strech

Arbeitskreis der Medizinischen Ethikkommissionen
Berlin 20.6.2014

CELLS CENTRE FOR
ETHICS AND LAW
IN THE LIFE SCIENCES
HANNOVER

MHH Medizinische Hochschule
Hannover