Zwischen Klinik, Industrie und Patient: Ethische Herausforderungen bei der Forschung an seltenen Erkrankungen

Ethik in der Medizin, Freiburg 23.1.2018

Prof. Dr. Joerg Hasford

Institut für Med. Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, LMU München und
Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland e.V.
Email: has-ethik@ibe.med.uni-muenchen.de

Vorbemerkung

Die Ausführungen entsprechen der persönlichen Auffassung des Referenten und repräsentieren nicht notwendigerweise die Auffassungen des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in Deutschland.

Gliederung

- Ausgangslage
- EU-rechtliche und gesellschaftliche Rahmenbedingungen für Seltene Erkrankungen
- Probleme für klinische Prüfungen und die Erkenntnisgewinnung
- Rechtliche Vorgaben für die klin. Prüfung mit Minderjährigen
- Ethische Gesichtspunkte
- Zusammenfassung

Ausgangslage

- Seltene Erkrankung - Definition: Prävalenz < 5:10.000 Einwohner, ist < 1:2000
- ~ 6000 – 8000 seltene Erkrankungen
- meist genetische Ursache, z.T. vererbbar
- ~ 80% Manifestation im Kindesalter
- oft schwierig zu diagnostizieren, oft erst nach 5 – 30 Jahren richtige Diagnosestellung
- ~ 4 Mio. Betroffene in Deutschland, ~ 30 Mio. in EU
- Spezifische EU-Föderung erst seit 2000, USA bereits seit 1983

AMEK Hasford

Verordnung EG Nr. 141/2000 über Arzneimittel für seltene Leiden

- **Patienten mit seltenen Leiden müssen dasselbe Recht auf gute Behandlung haben wie andere Patienten.**
- **Patienten mit solchen Leiden haben denselben Anspruch auf Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Arzneimitteln wie andere Patienten. Arzneimittel für seltene Leiden sollten daher dem normalen Bewertungsverfahren unterliegen.**

Verordnung EG Nr. 141/2000 über Arzneimittel für seltene Leiden

- Zuerkennung des Orphan Drug Status durch COMP (Committee for Orphan Medicinal Products) der EMA (vor der Zulassung zu beantragen).
- Voraussetzungen: Seltene Erkrankung, die zu Tod oder schwerer Behinderung führt; Nutzen, wenn bislang zufriedenstellende Behandlungsoption fehlt; oder signifikanter/erheblicher Zusatznutzen gegenüber bestehender Behandlungsoption; **ODER** Nachweis, dass die Entwicklungskosten durch den erwarteten Umsatz nicht gedeckt werden (sogen. Wirtschaftlichkeitskriterium)

Verordnung EG Nr. 141/2000 über Arzneimittel für seltene Leiden

Fördermaßnahmen:

- Scientific Advice (z.T. Gebührenerlass)
- Unterstützung bei der Erstellung des Prüfplans
- Zulassung für die gesamte EU, z.T. Gebührenerlass
- Marktexklusivitätsrecht für bis zu 10 Jahre
- Forschungsförderung durch EU

Marktexklusivitätsrecht

- **Ähnliche Medikamente werden in diesem Zeitraum (10 Jahre) für diese Erkrankung nur dann zugelassen, wenn sie besser wirksam oder verträglich sind oder in Ausnahmefällen einen Versorgungsengpass überwinden helfen.**

Verordnung EG Nr. 141/2000 über Arzneimittel für seltene Leiden

Ergebnis:

- **Bisher wurden 142 Orphan Drugs für ca. 110 Erkrankungen in der EU zugelassen (63% auf für Kinder), davon besitzen 98 noch einen aktiven Orphan-Status; zusammen bieten sie Behandlungsmöglichkeiten für ungefähr 1,5 % der insgesamt 6.000 bis 8.000 seltenen Erkrankungen. (Stand: 12/2017)**

Situation in Deutschland

- **Orphan Drugs hatten 2016 einen Anteil von 3,7 % der GKV- Arzneimittelausgaben für ambulante Versorgung.**

- **Orphan Drugs unterliegen dem AMNOG-Verfahren (Quantifizierung des Zusatznutzens durch G-BA und Erstattungsbetragsverhandlungen). Der Zusatznutzen für Orphan Drugs gilt aber aufgrund der Zulassung durch die EMA bereits als erwiesen.**

Nationales Aktionsbündnis für Menschen mit seltenen Erkrankungen (NAMSE)

Am 8.3.2010 wurde das Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE) ins Leben gerufen.

NAMSE ist ein Zusammenschluss zwischen dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG), dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und ACHSE e.V. (Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen) mit 25 Bündnispartnern - ausschließlich Spitzen- und Dachverbände der wesentlichen Akteure im Gesundheitswesen auf dem Gebiet der Seltenen Erkrankungen .

→ Aktionsplan

Nationales Aktionsbündnis für Menschen mit seltenen Erkrankungen (NAMSE)

Ziele:

- die Empfehlung des Rates der Europäischen Union für eine Maßnahme im Bereich der Seltenen Erkrankungen vom 5.6.2009 umzusetzen,
- bereits bestehende Initiativen im Bereich der Seltenen Erkrankungen zu bündeln,
- ein gemeinsames, koordiniertes und zielorientiertes Handeln auf dem Gebiet der Seltenen Erkrankungen zu ermöglichen,
- Vorschläge für einen Nationalen Aktionsplan für Seltene Erkrankungen zu erarbeiten,
- die Bildung von Fachzentren zu fördern,
- weitere Projekte und Aktionen im Bereich der Seltenen Erkrankungen anstoßen.

Klinische Prüfungen bei seltenen Erkrankungen

Probleme

- schwierige Diagnostik
- z.T. sehr kleine Patientenzahlen
- weite geographische Verteilung der Patienten
- nur wenige qualifizierte Prüfer / Prüfstellen
- typischer Ablauf Phase I-III oft nicht machbar
- keine Standards bzgl. Zielgrößen
- Kombination von Studien und Registern
- erniedrigte Evidenz bzgl. Wirksamkeit und Verträglichkeit
- Regulatorische Hürden

Probleme der Identifizierung / Kodierung

- ICD-10 kodiert nur ca. 500 seltene Erkrankungen
- SNOMED listet nur ca. 40% aller SEs

Verbesserungen werden von der zunehmenden Verbreitung der Genotypisierung und der zunehmenden Zentrenbildung erwartet.

Regulatorische Hürden

- Oft europäische oder internationale Studien
- Fehlende europäische oder internationale Genehmigungsverfahren
- Zu hoher Aufwand mit länderspezifischen Anträgen
- Hohe Kosten für Logistik und Monitoring

Ob die CTR 536/2014 hier Besserungen bringt bleibt abzuwarten.

Klinische Prüfungen bei seltenen Erkrankungen

Optionen

- Patientenregister
- Patientennetzwerke
- Datenbanken, z.B. http://www.orpha.net
- EMA-Guideline on clinical trials in small populations
- Häufige seltene Erkrankungen vs. rare seltene Erkrankungen
- RCT > KS mit Kontrollgruppe > KS mit histor. Kontrolle > Fallserie > Kasuistik
- Postauthorisation Efficacy Studies - PAES

Klinische Prüfungen bei seltenen Erkrankungen

Register - Zielsetzungen:

- Erkennung des Versorgungsbedarfs
- Natürlicher Verlauf der Erkrankung
- Entwicklung geeigneter Zielgrößen
- Validierung von Surrogatzielgrößen und Biomarkern
- Historische Kontrollen
- Rekrutierung von Patienten

690 Register für 984 seltene Erkrankungen in der EU, meist (482) auf MS-Ebene, 59 europäisch.*

*Rath A et al. Trials (2017) 18:556 ff

AMEK Hasford

Prüfauftrag der Ethik-Kommission

- die wissenschaftliche Qualität der klinischen Prüfung
- die rechtliche Zulässigkeit
- die ethische Vertretbarkeit
- die ärztliche Vertretbarkeit

Wissenschaftliche Qualität

- Ist die Fragestellung innovativ, d.h. medizinisch relevant und noch nicht beantwortet → syst. Review
- Ist das Studiendesign geeignet zuverlässige Evidenz zu generieren ?

Das Designrepertoire hängt hier von der SE ab, wenn möglich RCT, sonst alles möglich, auch Fallserien und N-1 trials.

Rechtlicher Rahmen für klinische Prüfungen mit kranken Kindern

Auf eine klin. Prüfung bei einem Mj., der an einer Krankheit leidet, zu deren Behandlung das zu prüfende AM angewendet werden soll, findet § 40 Abs.1-4 mit folgender Maßgabe Anwendung:

1. Die Anwendung des zu prüfenden AM muss nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft angezeigt sein, um das Leben der betroffenen Person zu retten, ihre Gesundheit wiederherzustellen oder ihr Leiden zu erleichtern (→ **Eigennutzen**), ODER
2. a) die klinische Prüfung muss für die **Gruppe der Patienten**, die an der gleichen Krankheit leiden wie die betroffene Person, mit einem direkten Nutzen verbunden sein,

   b) die Forschung muss für die Bestätigung von Daten, die bei klin. Prüfungen an anderen Personen oder mittels anderer Forschungsmethoden gewonnen wurden, unbedingt erforderlich sein.

(§41 (2) AMG)

Rechtlicher Rahmen für klinische Prüfungen mit kranken Kindern

c) die Forschung muss sich auf einen klinischen Zustand beziehen, unter dem der betroffene Mj. leidet UND

d) die Forschung darf für die betroffene Person nur mit einem minimalen Risiko und einer minimalen Belastung verbunden sein; die Forschung weist nur ein minimales Risiko auf, wenn nach Art und Umfang der Intervention zu erwarten ist, dass sie allenfalls zu einer sehr geringfügigen und vorübergehenden Beeinträchtigung der Gesundheit der betroffenen Person führen wird; sie weist eine minimale Belastung auf, wenn zu erwarten ist, dass die Unannehmlichkeiten für die betroffene Person allenfalls vorübergehend auftreten und sehr geringfügig sein werden.

(§41 (2) AMG)

Minimale Risiken und minimale Belastungen

„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….“

(Gesundheitsausschuss des Dtsch. Bundestags bei der 12. AMG-Novelle, 2004)

Rechtlicher Rahmen für klinische Prüfungen mit Kindern

3. Die Einwilligung wird durch den gesetzlichen Vertreter abgegeben, nachdem er……aufgeklärt worden ist. Sie muss dem mutmaßlichen Willen des Mj.entsprechen, soweit ein solcher feststellbar ist. Der Mj.ist vor Beginn der klin. Prüfung von einem im Umgang mit Mj. erfahrenen Prüfer über die Prüfung, die Risiken und den Nutzen aufzuklären, soweit dies in Hinblick auf sein Alter und seine geistige Reife möglich ist; erklärt der Mj., nicht an der klin. Prüfung teilnehmen zu wollen, *oder bringt er dies in sonstiger Weise zum Ausdruck*, so ist dies zu ***beachten***. Ist der Mj. in der Lage, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klin.Prüfung zu erkennen und seinen Willen hiernach auszurichten, so ist auch seine Einwilligung erforderlich.

(§42 (4) AMG)

Klinische Prüfungen mit Minderjährigen Art. 32 CTR

(1) Klinische Prüfungen mit Minderjährigen dürfen nur dann durchgeführt werden, wenn zusätzlich zu den in Artikel 28 aufgeführten Voraussetzungen auch *alle* folgenden Voraussetzungen erfüllt sind:

a) ihr gesetzlicher Vertreter hat eine Einwilligung nach Aufklärung erteilt;

b) die Minderjährigen haben von im Umgang mit Minderjährigen erfahrenen oder entsprechend ausgebildeten Prüfern oder Mitgliedern des Prüfungsteams die Informationen gemäß Artikel 29 Absatz 2 über die Prüfung, ihre Risiken und ihre Vorteile in einer ihrem Alter und ihrer geistigen Reife entsprechenden Weise erhalten;

Klinische Prüfungen mit Minderjährigen Art. 32 CTR

c) der ausdrückliche Wunsch eines Minderjährigen, der in der Lage ist, sich eine eigene Meinung zu bilden und die Informationen nach Artikel 29 Absatz 2 zu beurteilen, die Teilnahme an der klinischen Prüfung zu verweigern oder seine Teilnahme daran zu irgendeinem Zeitpunkt zu beenden, wird vom Prüfer respektiert;

d) über eine Entschädigung für Ausgaben und Einkommensausfälle, die sich direkt aus der Teilnahme an der klinischen Prüfung ergeben, hinaus gibt es für den Prüfungs-teilnehmer oder seinen gesetzlichen Vertreter keine finanziellen oder anderweitigen Anreize;

Klinische Prüfungen mit Minderjährigen Art. 32 CTR

e) Ziel der klinischen Prüfung ist die Erforschung von Behandlungen für einen klinischen Zustand, das nur Minderjährige betrifft, oder die klinische Prüfung ist zur Bestätigung von im Rahmen klinischer Prüfungen an einwilligungsfähigen Personen oder mittels anderer Forschungsmethoden gewonnener Daten in Bezug auf Minderjährige unerlässlich;→ systematischer Review

f) die klinische Prüfung steht entweder unmittelbar im Zusammenhang mit dem klinischen Zustand, unter dem der betroffene Minderjährige leidet, oder kann aufgrund ihrer Beschaffenheit nur mit Minderjährigen durchgeführt werden;

Klinische Prüfungen mit Minderjährigen Art. 32 CTR

g) es gibt wissenschaftliche Gründe für die Erwartung, dass die Teilnahme an der klinischen Prüfung:

i) einen *direkten Nutzen* für den betroffenen Minderjährigen zur Folge haben wird, der die Risiken und Belastungen überwiegt, oder

ii) einen *Nutzen für die Bevölkerungsgruppe*, zu der der betroffene Minderjährige gehört, zur Folge haben wird und der betroffene Minderjährige im Vergleich zur Standardbehandlung seiner Krankheit durch die klinische Prüfung *nur einem minimalen Risiko und einer minimalen Belastung* ausgesetzt wird.

Klinische Prüfungen mit Minderjährigen Art. 32 CTR

(2) <u>Der Minderjährige wird seinem Alter und seiner geistigen Reife entsprechend in den Prozess der Einwilligung nach Aufklärung einbezogen.</u>

(3) Hat der Minderjährige während der klinischen Prüfung gemäß dem Recht des betroffenen Mitgliedstaats die rechtliche Fähigkeit zur Einwilligung nach Aufklärung erreicht, so muss seine ausdrückliche Einwilligung nach Aufklärung eingeholt werden, bevor dieser Prüfungsteilnehmer die Teilnahme an der klinischen Prüfung weiterführen kann.

Klin. Prüfungen – Voraussetzungen CTR Art.28 (1)

(1) Eine klinische Prüfung darf <u>nur</u> unter folgenden Voraussetzungen durchgeführt werden:

e) die klinische Prüfung ist so geplant, dass sie mit möglichst wenig Schmerzen, Beschwerden, Angst und allen anderen vorhersehbaren Risiken für die Prüfungsteilnehmer verbunden ist und *sowohl die Risikoschwelle <u>als auch das Ausmaß der Belastung im Prüfplan eigens definiert und ständig überprüft werden;</u>*

AMEK Hasford

Einwilligung nach Aufklärung CTR Art. 29 (5)

Während des in Absatz 2 Buchstabe c genannten Gesprächs (i.e. ärztlichem Aufklärungsgespräch) wird sichergestellt, dass der Prüfungsteilnehmer die Informationen *verstanden* hat.

→ Wie wird das nachvollziehbar geprüft ?
Bei Kindern ?

Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with minors (2017)

- Neufassung einer Stellungnahme der European Commission Expert Group on Clinical Trials von 2008 (27 S.) infolge der CTR 536/2014.
- 48 Seiten, wurde im September 2017 verabschiedet.
- Schwerpunkte: Zustimmung/Einwilligung, Studiendesigns, Risiko-Nutzen-Belastung, erforderliche Qualifikationen, Monitoring von Risiken und Belastungen.

Intention

These recommendations should serve as a starting point, and stimulate reflection on the best interests of the children involved in trials. Some situations may ask for deviation from these recommendations; deviations should be justified in the protocol to allow review by assessors and ethics committees. (2.)

Basis

Die vier Prinzipien:

- Respekt , Autonomie
- Wohltun
- Nichtschaden
- Gerechtigkeit

Altersgruppen und Informed Consent

- **Vorschulkinder 2 - 5 Jahre**
- **Schulkinder 6 – 9 Jahre**
- **Jugendliche 10 – 18 Jahre**

Entsprechend ihrer Reife müssen Kinder ab 2 Jahren altersgerecht in den Zustimmungsprozess einbezogen werden. → Altersgerechte Aufklärungsmaterialien (z.B. auch Cartoons, Comics, Videos).

Beide Elternteile sollten ermutigt werden am Informed Consent Prozess teilzunehmen.

Informed Consent

- **Trennung von behandelndem Arzt und Aufklärendem empfohlen.**
- **Der/die Aufklärende muss über Erfahrungen im Umgang mit Kindern verfügen.**
- **Zustimmung und Einwilligung werden als ein dynamischer, andauernder Prozess verstanden.**
- **Ggfs. muss eine kompetenter Übersetzer/in beigezogen werden.**

Pädiatrische Expertise in Ethik-Kommissionen

- **Erfahrung mit Kinderheilkunde, klinischen Prüfungen mit Kindern und Kenntnisse in päd. klinischer Pharmakologie. → ggfs. mehrere Mitglieder.**
- **Methodische Expertise mit pädiatrischen Studien-Designs.**

Studienplanung bei Kindern

- Keine Wiederholungsforschung* → syst. Review
- Beschreibung, wie dem Kind die applizierten studienbedingten Prozeduren erklärt werden, und wie möglicher Distress gelindert wird.
- Equipoise-Annahme zu Beginn der Studie: kein Kind sollte eine Therapie erhalten, die schlechter als der Standard ist.
- Der Prüfplan und die Aufklärungsmaterialien sollten mit Eltern und, wenn möglich, auch Patienten entwickelt werden. Falls nicht: Begründungspflicht ! (9.2)

* s. auch 18.

Studienplanung bei Kindern

- Altersgerechte Dareichungsform des AM
- Altersgerechte Zielgrößen
- DSMB mit Expertise mit pädiatr. Studien
- Sicherstellung, dass die Risiken/Belastungen – Nutzen-Balance während der ganzen Studie gewährleistet ist.
- Pflicht zur Minimierung von Risiken und Belastungen für Kinder und Eltern
- Kindgerechte Studiendesigns, ggfs. Extrapolationen/Simulationen → Scientific Advice einholen

Risiko

- **Risiko ist eine Funktion von der Wahrschein-lichkeit des Auftretens und der Schwere eines Schadens.**

Belastungen - Definition

Belastungen sind meist subjektiv wahrgenommene, durch die Teilnahme an der Studie bedingte, Beschwernisse von Kind oder Angehörigen wie: Schmerzen, Angst, Unannehmlichkeiten, Störungen des Tagesablaufs (z.B. Fehlen in der Schule) und des Privatlebens. Belastungen können physischer, psychischer oder sozialer Art sein. Sie hängen von der Stärke, vom Alter, der Dauer und der Häufigkeit ab.

→ Es gibt m.W. keine etablierten Messinstrumente für Belastungen bei Kindern.

Belastungen

- Die gesamte Studienumgebung muss alters-gerecht sein, z.B. Möbel, Spielzeug
- Belastungen müssen fortlaufend beobachtet und ggfs. minimiert werden.

Minimal heisst: vergleichbar mit den üblichen Alltagsrisiken und –belastungen.

Risiko-Belastungen / Nutzen-Abwägung

Bei Studien mit Eigennutzenchance: Nutzen > R+B

Bei Studien mit Gruppennutzenchence: nur minimale Risiken und Belastungen erlaubt.

Cave: Studien mit Eigen- u n d Gruppennut-zenchancen zugleich sind häufig.

Studiendesigns und stat. Planung

- Es wird großer Wert auf die Einbeziehung erfahrener Biometriker gelegt.
- Neue, innovative kindergerechte Studiendesigns sind zu erproben und anzuwenden.
- Das Monitoring von Risiken und Belastungen ist zu verbessern. Alle Beteiligten sind zu ermutigen UEs/UAWs und studienbedingte Belastungen zu melden.

Datenschutz

- **Ist besonders sorgfältig zu handhaben.**
- **Kind muss altersgerecht in die Aufklärung und Einwilligung einbezogen werden. Spätestens mit der Volljährigkeit muss eine Aufklärung und Einwilligung entsprechend BDSG erfolgen.**

Leerstellen

- **Klinische Prüfungen mit Embryos / Feten.**
- **Klinische Prüfungen mit institutionalisierten Minderjährigen, z.B. Heimkindern oder professionell betreuten Kindern.**

Zusammenfassung

- Es gibt rund 6000 – 8000 SEs und ca. 4 Mio. Betroffene in Deutschland. 80% treten im Kindesalter auf. Genetische Ursachen sind häufig.
- Seit 2000 gibt es in der EU den rechtlichen Anspruch auf wirksame und verträgliche Therapien.
- Die Therapieforschung wird durch die Seltenheit, die Schwierigkeit der Diagnostik, die weite geographische Verbreitung, zu wenige Spezialisten und regulatorische Anforderungen sehr erschwert.

Zusammenfassung

- Arzneimittelforschung mit Minderjährigen ist rechtlich sehr detailliert geregelt und die Anforderungen sind nicht leicht zu erfüllen. Das rechtliche Schutzniveau für Minderjährige ist sehr hoch.
- Die Ethical Considerations beschreiben sehr umfassend ethische Gesichtspunkte bei pädiatrischen Studien.
- Bei zu strikter Anwendung besteht m.E. das Risiko, dass pädiatrische Studien nicht durchgeführt werden.

Eine Sicht der Betroffenen

Bei welchen Krankheiten sind aus Ihrer Sicht noch Verbesserungen nötig?

Dr. Reimann: Oh, das sind nicht mehr so viele, nur etwa 8 - 9000. Bitte entschuldigen Sie meinen Sarkasmus, aber wenn etwas klar ist, dann dass Seltene Erkrankungen nun wirklich „terra incognita“ für die Pharmakotherapie sind. Millionen von Menschen mit seltenen Erkrankungen warten auf wirksame Therapien.

https://www.pharma-fakten.de/news/details/348-medikamente-gegen-seltene-erkrankungen-achse-vorstand-weist-kritik-an-orphan-drugs-zurueck/ 2016

AMEK Hasford

Quellen

NAMSE: http://www.namse.de/

Verordnung EG Nr. 141/2000 : http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2000R0141:20090807:DE:PDF

Bundesgesundheitsblatt 2017: 60 (5); 477-562

Rath A et al. Trials (2017) 18:556 ff

VfA: Musterpräsentation Orphan Drugs Stand Dezember 2017

Rare Diseases Europe EURORDIS: https://www.eurordis.org/