

**Prof. Dr. med. Martin Hildebrandt**

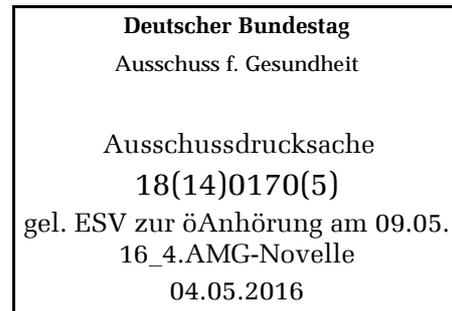
**München, den 3. Mai 2016**

**TU München, Fakultät für Medizin**

**TUMCells Interdisziplinäres Zentrum für zelluläre Therapien**

**Trogerstrasse 9, D-81675 München**

**[martin.hildebrandt@tum.de](mailto:martin.hildebrandt@tum.de)**



### **Einleitung**

Ich danke für die Gelegenheit, zum geplanten Gesetz zur Durchführung der EU-Verordnung 536/2014 Stellung nehmen und an der Anhörung durch den Ausschuss für Gesundheit des Deutschen Bundestages am 9. Mai 2016 teilnehmen zu dürfen.

Als forschend tätiger Arzt und Vorsitzender der Ethikkommission des Landes Berlin bin ich der tiefen Überzeugung, dass die Qualität, Verlässlichkeit und das Ansehen klinischer Prüfungen in Deutschland im besten Sinne des Probandenschutzes von der 12. Novellierung des Arzneimittelgesetzes 2004, welche die zustimmende Bewertung seitens einer unabhängigen Ethikkommission zusätzlich zur Genehmigung durch die Bundesoberbehörde verlangt, profitiert haben. Dies auch im Anpassungsgesetz für die Durchführung der EU-Verordnung 536/2014 soweit wie möglich abgebildet zu sehen, halte ich für unabdingbar.

Folgende Punkte seien im Einzelnen genannt und kommentiert:

- I. Die Rolle und Verbindlichkeit des Votums der registrierten Ethik-Kommission**
- II. Die Frage der Ermächtigung zur Errichtung einer Bundes-Ethikkommission**
- III. Die Frage der lediglich gruppennützigen Teilnahme von nicht einwilligungsfähigen Volljährigen aufgrund einer Patientenverfügung nach § 1901a Absatz 1a Satz 1 des Bürgerlichen Gesetzbuches (§ 40b Absatz 4 Satz 2 - neu - AMG)**

### **Im Einzelnen:**

- I. Die Rolle und Verbindlichkeit des Votums der registrierten Ethik-Kommissionen ist im AMG nur dann sachgerecht ausgestaltet, wenn folgende Ergänzungen vorgenommen werden:**
  - 1. In § 41a Absatz 3 Nummer 2 - neu - AMG ist ein Biometriker/Biostatistiker als notwendiges Mitglied einer registrierten Ethik-Kommission vorauszusetzen.**
  - 2. In § 41 Abs. 3 AMG ist vorzusehen, dass das Ergebnis der Stellungnahme der registrierten Ethik-Kommission zu Teil I des Bewertungsberichts (d.h. insbesondere zum Nutzen/Risiko-Verhältnis) dem Sponsor mit der Genehmigung bekannt gegeben wird.**

### **Begründung:**

Grundsätzlich ist die nach § 41 Abs. 3 S. 1 AMG-E vorgesehene „maßgebliche Berücksichtigung“ der Stellungnahme der Ethik-Kommission zum Nutzen/Risiko-Verhältnis einer klinischen Prüfung sachgerecht ausgestaltet, um die ethischen Belange ausreichend zu adressieren. Dies gilt insbesondere wegen der vorgesehenen Pflicht zur Begründung einer von der Stellungnahme der registrierten Ethik-Kommission abweichenden Entscheidung (vgl. § 41 Abs. 3 S. 2 AMG-E) und in Ansehung der Pflicht des Mitgliedstaates, Sponsoren klinischer Prüfungen nicht willkürlich ungleich zu behandeln (vgl. Art. 20 der Grundrechte-Charta). Jedoch ist dafür Sorge zu tragen, dass die registrierten Ethik-Kommissionen für die Wahrnehmung ihrer Aufgaben durchgängig über die ausreichende Sachkompetenz verfügen und den Sponsoren bekannt gegeben wird, wie sie zum Nutzen/Risiko-Verhältnis gegenüber der zuständigen Bundesoberbehörde Stellung genommen haben.

#### **ad 1. (Biometriker/Biostatistiker als notwendiges Mitglied der registrierten Ethik-Kommission)**

Die Einbeziehung einer Biometrikerin oder eines Biometrikers in die Entscheidung der Ethikkommission ist nicht verzichtbar. Sie trägt in entscheidendem Maße zur Bewertung der beantragten klinischen Prüfung auf deren wissenschaftliche Fundiertheit und ein im Sinne der Studienteilnehmer vertretbares Nutzen-Risiko-Verhältnis bei. Eine Studie, deren Design nicht geeignet ist, statistisch belastbare Aussagen zum Beleg oder zur Widerlegung einer Hypothese zu führen, stellt von vorneherein ein nicht zumutbares Risiko für die Studienteilnehmer dar.

In diesem Zusammenhang verweise ich auf die Stellungnahme des Bundesrates (BR-Drs. 120/16 (B), S. 3: „Die vorgegebene Zusammensetzung einer registrierten Ethik-Kommission muss auch die erforderliche Mitgliedschaft einer Biometrikerin oder eines Biometrikers umfassen, da nur so sichergestellt werden kann, dass die Stellungnahme der Ethik-Kommission zu den in Teil I des Bewertungsberichts nach Artikel 6 Absatz 1 Buchstabe a, b und e der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 behandelten Aspekten, insbesondere zu der Nutzen-Risiko-Abwägung, dem Stand von Wissenschaft und Forschung entspricht.“

Wenn, wie im Gesetzentwurf vorgesehen, in einer registrierten Ethik-Kommission Platz für drei Ärzte sein muss, ist darüber hinaus auch Platz für eine Biometrikerin bzw. einen Biometriker, die oder der einen ebenso wertvollen Beitrag zur sachgerechten Prüfung eines Antrags wie diese leisten kann.

#### **ad 2. (Mitteilung der Stellungnahme der registrierten Ethik-Kommission an den Sponsor)**

Die Ethik-Kommission erstellt nach derzeitigem Stand für Teil I des Bewertungsberichts eine vorläufige sowie, nach Abgleich der verschiedenen eingehenden Bewertungen, eine endgültige Stellungnahme, welche für den Antragsteller (wie auch für alle am Verfahren Beteiligten) erkennbar sein muss. Die internationalen Leitlinien zur Durchführung klinischer Forschung am Menschen (insbesondere die ICH/GCP-Leitlinie und die Deklaration von Helsinki), die US-amerikanischen Vorschriften zur Zulassung von Arzneimitteln sowie entsprechende Regelungen anderer Drittstaaten fordern eine

positive Stellungnahme einer unabhängigen Ethik-Kommission zu dem Prüfplan der klinischen Prüfung eines Arzneimittels. Sponsoren klinischer Prüfungen und Pharmazeutische Unternehmer sind daher auch darauf angewiesen, über das Ergebnis der Mitbefassung einer registrierten Ethik-Kommission jeweils informiert zu werden. Daher sollte die Stellungnahme der jeweiligen Ethik-Kommission zusammen mit dem Genehmigungsbescheid über das EU-Portal dem Sponsor bekannt gegeben werden.

## **II. Zur Frage der Ermächtigung zur Errichtung einer Bundes-Ethikkommission (§ 41c - neu - AMG):**

**Die Ermächtigung zur Einrichtung einer Bundes-Ethik-Kommission ist in dem derzeitigen Entwurf des Anpassungsgesetzes nicht verfassungskonform formuliert, da sie nach Inhalt, Zweck und Ausmaß nicht hinreichend bestimmt ist (Art. 80 Abs. 1 S. 2 GG).**

Um dies zu gewährleisten, müssen folgende Punkte in den § 41c neu AMG aufgenommen werden:

1. Im Wortlaut des § 41c - neu - AMG ist vorzusehen, dass die Bundes-Ethik-Kommission nur dann eingerichtet werden darf, wenn nicht genügend registrierte Ethik-Kommissionen vorhanden sind, um die Durchführung der Verordnung (EU) 536/2014 sicher zu stellen.
2. Ferner ist vorzusehen, dass die Bundes-Ethik-Kommission lediglich **ergänzend** die den registrierten Ethik-Kommissionen nach § 40 Abs. 4 S. 2 und § 40 Abs. 5 AMG zugewiesenen Aufgaben wahrnimmt und nicht an die Stelle registrierter Ethik-Kommissionen tritt.
3. In § 41c neu AMG ist zudem durch einen Verweis auf § 41a Abs. 3 AMG klarzustellen, dass die Bundes-Ethik-Kommission die danach geltenden Voraussetzungen für ihre Besetzung, Geschäftsführung, Qualitätssicherung etc. erfüllen muss.

### **Begründung:**

ad 1. Diese Forderung entspricht der Intention der Bundesregierung (vgl. Begründung des Regierungsentwurfes, BT-Drs. 18/8034, S. 39).

ad 2. Das Erfordernis der Einrichtung einer Bundes-Ethik-Kommission besteht nur dann und insoweit als nicht ausreichend registrierte Ethik-Kommissionen vorhanden sind. Daher besteht kein Bedürfnis für eine Bundes-Ethik-Kommission, die vorhandene registrierte Ethik-Kommissionen ersetzt.

ad 3. Durch § 41c AMG-E ist bislang nicht abgesichert, dass die nach § 41a Abs. 3 AMG-E an die registrierten Ethik-Kommissionen gestellten Anforderungen auch für die ergänzend einzurichtende Bundes-Ethik-Kommission gelten. Dies ist aber zwingend, damit diese ihren gesetzlichen Aufgaben sachgerecht nachkommen kann.

## **III. Zur Frage der lediglich gruppennützigen Teilnahme von nicht einwilligungsfähigen Volljährigen aufgrund einer Patientenverfügung nach § 1901a Absatz 1a Satz 1 des Bürgerlichen Gesetzbuches (§ 40b Absatz 4 Satz 2 - neu - AMG)**

- 1.

Einen Einschluss nicht einwilligungsfähiger volljähriger Personen in eine für sie lediglich gruppennützige klinische Prüfung lehne ich ab.

2.

Für das skizzierte Szenario einer lediglich gruppennützigen klinischen Prüfung an nicht einwilligungsfähigen Personen besteht meines Erachtens auch kein nennenswerter Bedarf.

3.

Die vorgeschlagene Regelung findet auf klinische Prüfungen in Notfallsituationen keine Anwendung.

4.

Eine Patientenverfügung nach § 1901a Abs. 1 S. 1 BGB ist grundsätzlich kein geeignetes Instrument, bei nichteinwilligungsfähigen Personen einen nicht auch ihrem individuellen Wohl dienenden Eingriff vorzunehmen.

5.

Sofern dennoch an der Regelung festgehalten wird, sollten die registrierten Ethik-Kommissionen (und nicht die Bundesoberbehörden) die Voraussetzung, ob eine Patientenverfügung den genannten Anforderungen entspricht, prüfen und verbindlich entscheiden.

Die § 40 Abs. 3, 4, 5 und § 42 Abs. 5 AMG sind dementsprechend anzupassen.

### **Begründung:**

ad 1.

Es ist für mich nicht nachvollziehbar, warum der Gesetzgeber einer Absenkung des Schutzniveaus für nicht einwilligungsfähige Personen zustimmen sollte. Bundestag und Bundesrat haben dies bereits mit ihren Stellungnahmen zum Verordnungsentwurf abgelehnt, indem sie einer Absenkung des Schutzniveaus für vulnerable Personengruppen eine Absage erteilt haben (s. BT-Drs. 17/12183, S. 3, II. 1. Buchstabe e) und BR-Drs. 413/12, S. 1, Ziff. 2).

ad 2.

Ein zwingendes medizinisch-wissenschaftliches Bedürfnis für placebokontrollierte klinische Prüfungen mit nicht einwilligungsfähigen Personen besteht aus meiner Sicht nicht. Die Behandlung von Patienten etwa mit Demenz vom Typ Alzheimer kann bereits mit zugelassenen Arzneimitteln (Acetylcholinesterase-Hemmer = Galantamin, Donepezil, Rivastigmin und der NMDA-Rezeptor-Antagonist = Memantin) erfolgen. Entsprechendes gilt für die Behandlung eines Schlaganfalls, einer Sepsis oder eines Schocks. Die klinische Prüfung eines neuen Therapeutikums bei nicht einwilligungsfähigen Volljährigen kann daher im Wege der Nichtunterlegenheit-Studie gegenüber einem zugelassenen Verum erfolgen, sodass es bei der derzeitigen Rechtslage verbleiben kann.

ad 3.

Zugleich möchte ich darauf hinweisen, dass die von der Bundesregierung ohne Begründung ihrer Erforderlichkeit aufgenommene Regelung nicht die klinische Prüfung

in Notfallsituationen betrifft, für die Art. 35 der Verordnung zwingend einen potentiellen therapeutischen Eigennutzen für den nicht einwilligungsfähigen Teilnehmer voraussetzt.

ad 4.

Die von der Bundesregierung vorgeschlagene Regelung kommt nur dann zur Anwendung, wenn eine informierte Einwilligung der betroffenen Person zur Teilnahme an der betreffenden klinischen Prüfung nicht vorliegt. Denn andernfalls findet nach Art. 31 der Verordnung diese Vorschrift keine Anwendung. Da § 1901a Abs. 1 S. 1 BGB nur für noch nicht unmittelbar bevorstehende Untersuchungen, Heilbehandlungen und ärztliche Eingriffe gilt (s. BT-Drs. 16/8442, S. 13) und für die Wirksamkeit einer Patientenverfügung keine (ärztliche) Aufklärung voraussetzt (vgl. BT-Drs. 16/8442, S. 14), ist zu besorgen, dass Wesen, Bedeutung und Risiken einer lediglich gruppennützigen Teilnahme an einer klinischen Prüfung vom Verfügenden verkannt werden.

Die Bedeutung von klinischen Prüfungen von Arzneimitteln und ihre verschiedenen Erscheinungsformen sind in der Bevölkerung nicht allgemein bekannt. Entsprechendes gilt für die Gruppennützigkeit im Unterschied zur potentiellen Eigennützigkeit der Teilnahme an einer solchen Studie. Was hierunter und unter „minimalem Risiko“ und „minimaler Belastung“ zu verstehen sein soll, muss ebenfalls anschaulich gemacht werden, damit die Verfügenden wissen, was sie verfügen.

Vielmehr müssten die Betroffenen – sofern die Erfordernis einer lediglich gruppennützigen Teilnahme nicht einwilligungsfähiger Volljähriger überhaupt bejaht werden sollte –

- a. in allgemeinverständlicher Form
- b. mündlich durch eine dafür qualifizierte Ärztin bzw. Arzt **und**
- c. schriftlich in der – neu zu formulierenden – Patientenverfügung über
  - i. die Bedeutung klinischer Prüfungen,
  - ii. den Gruppennutzen und
  - iii. die Risiko- und Belastungsgrenzen

aufgeklärt werden.

Für diesen Zweck müsste die Patientenverfügung neu formuliert werden, damit sie überhaupt als Grundlage für eine spätere Einwilligung in eine lediglich gruppennützige Teilnahme an einer klinischen Prüfung – durch einen Betreuer – verwendet werden kann.

ad 5.

Zwar ist die Bundesoberbehörde für die Nutzen und Risiko-Aspekte der klinischen Prüfung entscheidungszuständig. Unter welchen Voraussetzungen eine von der jeweiligen klinischen Prüfung unabhängig erteilte Patientenverfügung den vorgenannten und in das Gesetz aufzunehmenden Anforderungen entspricht, kann von einer registrierten Ethik-Kommission aufgrund ihrer interdisziplinären Besetzung jedoch besser eingeschätzt werden.

Prof. Dr. med. Martin Hildebrandt