

Bundesgesundheitsbl 2023 · 66:68–74
<https://doi.org/10.1007/s00103-022-03635-7>
 Eingegangen: 5. September 2022
 Angenommen: 29. November 2022
 Online publiziert: 14. Dezember 2022
 © Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil
 von Springer Nature 2022



Ingrid Klingmann^{1,8} · Margit Paul² · Tamás Bereczky³ · Ananda Plate⁴ ·
 Kerstin Breithaupt-Grögler⁵ · Thomas M Schindler⁶ · Jan Geissler⁷ · Mitglieder des
 Management-Teams der „Roadmap Initiative to Good Lay Summary Practice“

¹ Pharmaplex bv, EFGCP (European Forum for Good Clinical Practice), Wezembeek-Oppem, Belgien

² Hepatitis Hilfe Österreich – Plattform Gesunde Leber, Wien, Österreich

³ International Network on Health and Hepatitis in Substance Users, Patvocates, Berlin, Deutschland

⁴ Myeloma Patients Europe, Patvocates, München, Deutschland

⁵ kbr clinical pharmacology services, AGAH (Arbeitsgemeinschaft für angewandte Humanpharmakologie), Frankfurt, Deutschland

⁶ BioNTech SE, Mainz, Deutschland

⁷ CML Advocates Network, Patvocates, München, Deutschland

⁸ Pharmaplex bv, EFGCP (European Forum for Good Clinical Practice), Wezembeek-Oppem, Belgien

Veränderungen durch die neue EU-Verordnung 536/2014 zu klinischen Prüfungen aus Patientensicht

Einleitung

Die neuen Konzepte der Verordnung (EU) 536/2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln wurden in den Jahren 2010 bis 2014 von der EU-Kommission entwickelt, mit den verschiedenen Interessengruppen diskutiert und zwischen EU-Kommission, EU-Parlament und dem Europäischen Rat verhandelt [1]. PatientInnen und VertreterInnen von Patientenorganisationen waren an vielen Stellen in die Diskussionen eingebunden und haben sich über Jahre aktiv in den europäischen Gesetzgebungsprozess eingebracht. Es war ihnen bereits damals wichtig, dass PatientInnen nicht nur als StudienteilnehmerInnen wahrgenommen werden, sondern dass PatientenvertreterInnen systematisch in die verschiedenen Prozesse der Medikamentenentwicklung eingebunden werden. Dies beinhaltet insbesondere die Definition von für PatientInnen

wichtigen Fragestellungen, Endpunkten und Designs von klinischen Prüfungen sowie eine Einbindung in die Begutachtung der ethischen Aspekte von klinischen Prüfungen. Auch eine verbesserte, zeitnahe Information über die Ergebnisse von klinischen Prüfungen unter Patientenbeteiligung wurde vorgeschlagen. Auf Intervention der EU-Mitgliedsstaaten fanden jedoch einige Vorschläge von EU-Kommission und EU-Parlament zur Festschreibung von Patientenbeteiligung nicht den Weg in die EU-Verordnung. Patientenvertretungen aus unterschiedlichen klinischen Indikationsbereichen war es außerdem wichtig, dass der zukünftige rechtliche Rahmen für klinische Prüfungen in der EU den Schutz von vulnerablen StudienteilnehmerInnen sicherstellt. Die Verringerung der regulatorischen Auflagen bei Therapieoptimierungsstudien und Versorgungsstudien sowie die Verringerung der Flut an Meldungen von Verdachtsfällen von unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen („suspected unexpected serious adverse reactions“ – SUSARs) wurden von Patientenseite explizit begrüßt. Trotz einiger Enttäuschungen bedeuten etliche

Neuerungen in der EU-Verordnung für PrüfungsteilnehmerInnen, PatientInnen mit Interesse an einer inhaltlichen Mitwirkung an klinischen Prüfungen und für PatientInnen mit Bedarf an neuen medikamentösen Therapien einen wichtigen Fortschritt.

Unser interdisziplinäres Autorenteam (PatientenvertreterInnen, klinische Prüfungs- und Medical-Writing-ExpertInnen) maßt sich nicht an, die Meinung der deutschen PatientInnen und Patientenorganisationen zur Verordnung (EU) 536/2014 abzubilden. Die Interessen und Meinungen von PatientInnen sind so heterogen wie die der Bevölkerung allgemein. Unsere Aussagen beruhen auf unserer Zusammenarbeit mit einer Vielzahl von individuellen PatientInnen und Patientenorganisationen im Zusammenhang mit der Vorbereitung und Umsetzung der EU-Verordnung. Auch die Erfahrungen in der täglichen Arbeit der PatientenvertreterInnen im Autorenteam in Patientenorganisationen, Beratungsgruppen und Forschungsethikkommissionen im Rahmen der neuen EU-Verordnung werden hier aufgegriffen. Vereinzelt geäußerte formale Positionen von Patientenorganisationen

Vermerk

Der Artikel drückt die persönliche Meinung der AutorInnen aus und bildet nicht die Auffassung der mit den AutorInnen assoziierten Organisationen ab.

zu bestimmten Aspekten der Verordnung werden nicht aufgeführt.

Forschungsstandort Europäische Union (EU)

Die seit dem 31.01.2022 gültige Verordnung (EU) 536/2014 führt in ihrer Begründung Nr. 8 aus, dass „die Union ein für die Durchführung klinischer Prüfungen attraktiver Standort bleiben soll“ [1]. Vermehrte klinische Forschungsaktivität in Europa ist nicht nur ein wichtiger Wirtschaftsfaktor, sondern bedeutet auch hohe Attraktivität für internationale WissenschaftlerInnen und größere Chancen für den zeitnahen Zugang zu innovativen Therapien im Rahmen einer klinischen Prüfung, vor allem für PatientInnen mit lebensbedrohlichen oder seltenen Erkrankungen. Die durch die EU-Verordnung implementierten einheitlichen Genehmigungs-, Durchführungs- und Berichterstattungsbedingungen in allen EU-Mitgliedsstaaten sollen vor allem die für PatientInnen relevanten klinischen Prüfungen der Phasen 2 bis 4 erleichtern, die häufig multinational durchgeführt werden. Patientenorganisationen in Europa erhoffen sich von der Vereinheitlichung der Prüfungsbedingungen vermehrte Studienaktivität in Europa mit einer regional ausgewogenen Verteilung von klinischen Prüfungen mit Prüfzentren in Westeuropa und zentral-osteuropäischen EU-Ländern und damit einen fairen Zugang zu Prüfzentren in allen EU-Regionen, vor allem für PatientInnen mit seltenen oder lebensbedrohlichen Erkrankungen.

Patientenschutz

Die wissenschaftliche Erarbeitung von zuverlässigen Daten zu Wirkung und Verträglichkeit von Arzneimitteln für alle Patientengruppen, die das Medikament einnehmen müssen, ist für PatientInnen von großer Bedeutung. Möglichkeiten zur Erweiterung der Patientenpopulationen, die innerhalb einer geplanten klinischen Prüfung untersucht werden könnten, werden zunehmend zwischen Sponsoren und beratenden PatientInnen diskutiert. Die EU-Verordnung äußert sich nur zur Berücksichtigung von Ge-

schlechter- und Altersverteilung in klinischen Prüfungen. In der Begründung Nr. 14 der EU-Verordnung wird lediglich erwogen, dass klinische Prüfungen diejenigen Personengruppen einbeziehen sollten, die das zu untersuchende Arzneimittel anwenden werden. Genannt werden z. B. die relevanten Geschlechter- und Altersgruppen [1]. Sie sollten in klinischen Prüfungen so repräsentiert sein, wie es ihrem Anteil an der zu behandelnden Bevölkerungsgruppe entspricht. In Annex I zum Inhalt des Prüfplans wird aufgeführt, dass die zu untersuchenden Prüfungsteilnehmergruppen und -subgruppen beschrieben (D.17 (h)) und die Geschlechter- und Altersverteilung gegebenenfalls gerechtfertigt werden muss (D. 17 (y); [1]).

Dagegen wurde in der EU-Verordnung detailliert ausgearbeitet, unter welchen maximalen Schutzbedingungen verschiedene Patientengruppen in klinische Prüfungen eingeschlossen werden können, für die nur begrenzte Kenntnisse zu Wirkung und Verträglichkeit von Arzneimitteln in diesen (patho-)physiologischen Situationen vorliegen: außer der Präzisierung der Bedingungen für nichteinwilligungsfähige Erwachsene (Art. 31) und Minderjährige (Art. 32) werden in der EU-Verordnung die Voraussetzungen für den Einschluss von schwangeren und stillenden Frauen (Art. 33) sowie von PatientInnen in Notfallsituationen (Art. 35) in klinische Prüfungen definiert [1].

Eine wichtige Voraussetzung für dringend benötigten Informationsgewinn unter optimalem Schutz der vulnerablen PrüfungsteilnehmerInnen ist die Akzeptanz des Prinzips des „Gruppennutzens“ anstelle der ausschließlichen Forderung nach einem direkten Nutzen für die PrüfungsteilnehmerInnen. Voraussetzungen dabei sind, dass die Teilnahme an der klinischen Prüfung nicht mehr als minimale zusätzliche Risiken und Belastungen für die PatientInnen bedeutet, dass die klinische Prüfung nicht an anderen, nicht vulnerablen Patientengruppen durchgeführt werden kann und dass der/die PrüfungsteilnehmerIn so weit wie möglich in Aufklärung und Einwilligung eingebunden ist. In Notfallsituationen können nun PatientInnen

unter sehr genau definierten, eingeschränkten Bedingungen zunächst ohne vorherige Einwilligung eingeschlossen werden entsprechend der PrüferInnen-Einschätzung des mutmaßlichen Willens der PatientInnen. Der Prüfer/die Prüferin muss dabei bestätigen, dass ihm/ihr keine früher geäußerte Ablehnung einer Studienteilnahme bekannt ist. Ein umfassender Aufklärungs- und Einwilligungsprozess muss durchgeführt werden, sobald es der klinische Zustand der PatientInnen erlaubt. Die genauen Einschlussbedingungen müssen im Prüfplan beschrieben und von zuständiger Behörde und Ethikkommission genehmigt werden, um einen optimalen Patientenschutz zu gewährleisten [1].

Die EU-Verordnung überlässt es in Art. 31 (2) den EU-Mitgliedsstaaten, ob sie das Prinzip des Gruppennutzens auch bei nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen anwenden oder strengere Bedingungen gesetzlich festschreiben wollen [1]. Deutschland hat von diesem Recht Gebrauch gemacht und im Arzneimittelgesetz (AMG) § 40 b) 2. festgelegt, dass bei diesen PatientInnen nur dann ein Gruppennutzen als Voraussetzung der Studie gelten kann, wenn die PatientInnen vor Verlust ihrer Fähigkeit zur Einwilligung schriftlich in eine mögliche spätere Studienteilnahme eingewilligt haben [2]. Da dies in der Praxis in nur sehr wenigen Fällen gegeben ist, findet diese Art von klinischer Forschung, z. B. bei fortgeschrittener Alzheimerdemenz, in Deutschland auch weiterhin nicht statt.

Der nun nahezu einheitliche gesetzliche Rahmen in der EU drückt einen vermehrten Respekt vor dem Patientenwillen aus, bietet mehr Selbstbestimmung für vulnerable PrüfungsteilnehmerInnen und stellt insgesamt eine Klärung der Bedingungen für klinische Prüfungen mit nicht oder eingeschränkt einwilligungsfähigen Personen in der EU dar.

Während die detaillierte Definition der Aufklärungs- und Einwilligungsbedingungen bei sogenannten Cluster-Prüfungen (Art. 30), also Prüfungen, bei denen z. B. das Behandlungsvorgehen mit zugelassenen Präparaten an verschiedenen Kliniken randomisiert verglichen wird, eine Erleichterung bei der Planung und Durchführung dieser Art von kli-

nischer Forschung ermöglicht, setzt die 2014 erlassene EU-Verordnung leider keinen gesetzlichen Rahmen für die zunehmend wichtigen digitalen Möglichkeiten bei Aufklärung und Einwilligung in klinischen Prüfungen. PrüferInnen und PatientInnen erhalten somit keine Klarheit im Hinblick auf die Rechtmäßigkeit der (nationalen) Umstände für die Nutzung digitaler Elemente z. B. im Aufklärungs- und Einwilligungsprozess („eConsent“; [1, 3]).

Transparenz von laufenden klinischen Prüfungen

Mit Einführung der EU-Verordnung wurden die Informationsmöglichkeiten für an klinischen Prüfungen interessierte PatientInnen deutlich verbessert. Die Inhalte des neuen EU-Informationssystems CTIS (Clinical Trials Information System) sind zum großen Teil öffentlich zugänglich [4]. Neben den allgemeinen Informationen zur klinischen Prüfung muss der Sponsor in CTIS auch eine Zusammenfassung des Prüfplans, am besten in einer für Laien verständlichen Sprache, einstellen, die in etlichen EU-Ländern, wie in Deutschland, in der nationalen Sprache verfügbar sein muss. Die EU-Verordnung verlangt erstmalig, dass in dieser Zusammenfassung auch die ethischen Aspekte der Prüfung, also der Einzel- oder Gruppennutzen, sowie die Belastungen und Risiken der Prüfungsteilnahme beschrieben werden [5].

Die CTIS-Datenbank soll das Suchen nach geeigneten klinischen Prüfungen für Laien erleichtern. PatientInnen und Patientenorganisationen sollen einen konkreten Überblick über laufende klinische Prüfungen in verschiedenen Indikationen in den jeweiligen Ländern, an den verschiedenen Prüfzentren erhalten. Die EU-Verordnung verlangt vom Sponsor eine öffentlich zugängliche, regelmäßige Information über den Stand der klinischen Prüfung in allen beteiligten EU-Staaten [1]. So muss für jedes teilnehmende EU-Land innerhalb von 15 Tagen angegeben werden, wann die Rekrutierungsphase startet und endet, wann der/die erste PatientIn in die Studie eingeschlossen wurde und wann

Bundesgesundheitsbl 2023 · 66:68–74 <https://doi.org/10.1007/s00103-022-03635-7>
© Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2022

I. Klingmann · M. Paul · T. Berezky · A. Plate · K. Breithaupt-Grögler · T. M. Schindler · J. Geissler · Mitglieder des Management-Teams der „Roadmap Initiative to Good Lay Summary Practice“

Veränderungen durch die neue EU-Verordnung 536/2014 zu klinischen Prüfungen aus Patientensicht

Zusammenfassung

Die nun gültige Verordnung (EU) 536/2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln bringt einige Neuerungen, die für PatientInnen in klinischen Prüfungen und PatientInnen mit Bedarf an innovativen Therapien von großer Bedeutung sind. Diese betreffen den Patientenschutz, vor allem für vulnerable Patientengruppen, sowie die Bedingungen für eine weitergehende Nutzung von in klinischen Prüfungen gewonnenen Daten. Die Einführung des weitgehend öffentlich zugänglichen Informationssystems CTIS (Clinical Trials Information System) wird die Transparenz über laufende klinische Prüfungen deutlich verbessern, wenn auch die Möglichkeiten zur Schwärzung von kommerziell vertraulicher Information sowie einer Verschiebung der Veröffentlichung von prüfungsbezogenen Daten und Dokumenten um mehrere Jahre den Umfang der Transparenz möglicherweise beeinflussen werden. Auch die vom Sponsor geforderte Bereitstellung einer Zusammenfassung des

Prüfplans und der Ergebnisse der klinischen Prüfung in Laiensprache (innerhalb eines Jahres nach Ende der Prüfung) bedeutet eine massive Verbesserung der Transparenz für PatientInnen, auch wenn selbst dieser Zeitraum vor allem für PatientInnen mit lebensbedrohlichen Erkrankungen zu lang erscheint. Aber nicht alle ursprünglich erhofften patientenrelevanten Ziele wurden erreicht. Die systematische Einbindung von PatientInnen und Patientenorganisationen in die Gestaltung des Prüfplans wird in dem 2014 erlassenen Gesetz nicht verlangt. Die Beteiligung von PatientInnen bei der ethischen Bewertung des Genehmigungsantragsdossiers wird nur in der einleitenden Begründung empfohlen, nicht aber im Gesetz festgeschrieben.

Schlüsselwörter

Patientenpartizipation · Patientenbeteiligung · Patientenperspektive · Transparenz · Studienergebnisse

Changes resulting from the implementation of the new EU Clinical Trial Regulation 536/2014 from the perspective of patients

Abstract

The currently valid Regulation (EU) 536/2014 on clinical trials with medicinal products for human use brings some innovations that are of great importance for patients who participate in clinical trials and patients with a need for innovative therapies. These concern patient protection, especially for vulnerable patient groups, as well as the conditions for further use of data obtained in clinical trials. The introduction of the largely publicly available information system CTIS (Clinical Trials Information System) will significantly improve the transparency of ongoing clinical trials. However, the possibilities of redacting commercially confidential information and postponing the publication of trial-related data and documents for several years may affect the scope of transparency. The request for the sponsor to provide a summary of the protocol and a summary of results

of the clinical trial in layman's language (within one year after the end of the trial) also means a massive improvement in transparency for patients, even if this period seems too long, especially for patients with life-threatening diseases. Not all patient-relevant goals originally hoped for have been achieved. The systematic involvement of patients and patient organisations in the clinical trial protocol design is not required by the legislation enacted in 2014. The involvement of patients in the ethical review of the authorisation application dossier is only recommended in the introductory justification, but not codified in the law.

Keywords

Patient engagement · Patient involvement · Patient perspective · Transparency · Clinical trial results

der/die letzte PatientIn die Prüfung beendet hat [1]. Details zu den offenen Prüfzentren sind genauso verfügbar wie umfangreiche Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien, Studiendesign und -medikation [1]. Dies soll PatientInnen, behandelnden ÄrztInnen und unterstützenden Patientenorganisationen helfen, geeignete klinische Prüfungen in Wohnortnähe der PatientInnen zu finden. Es bleibt jedoch abzuwarten, ob das hoch komplexe CTIS anwendungsfreundlich sein wird.

Die EU-Verordnung ermöglicht es Sponsoren, zum Schutz von kommerziell vertraulichen Informationen eine Verzögerung der Veröffentlichung von relevanten Daten und Dokumenten in CTIS zu beantragen, für Phase-1-Studien um bis zu 7 Jahre, für Phase-2- und -3-Studien um bis zu 5 Jahre nach Prüfungsende [6]. Diese Begründung muss vom Sponsor im Antrag auf die Genehmigung einer klinischen Prüfung vorgelegt und von Behördenseite genehmigt werden. Dann sind keine Informationen zu Prüfmedikation, Studiendesign, Prüfzielen, Endpunkten oder Prüfplansynopsen in CTIS öffentlich auffindbar. Auch das Hochladen einer öffentlich zugänglichen zweiten Version von Dokumenten des Antragsdossiers ist vorgesehen, in denen sowohl persönliche Daten aus Datenschutzgründen als auch vom Sponsor deklarierte und von der Behörde akzeptierte kommerziell vertrauliche Informationen geschwärzt sind [6]. Mit Sorge betrachten Patientenorganisationen, dass eine überbordende Anwendung dieser Optionen zur Verschiebung („deferral rules“) und eine weitgehende Schwärzung von vermeintlich kommerziell vertraulichen Informationen durch die Sponsoren, besonders im hoch innovativen Bereich, zu einer nur lückenhaften Transparenz in CTIS führen könnte. Dann wäre in der Praxis für PatientInnen und Patientenorganisationen keine verbesserte Transparenz im Vergleich zu der Zeit vor der EU-Verordnung mit den bisherigen öffentlichen Informationsportalen zu klinischen Studien „clinicaltrials.gov“ und „clinicaltrialsregister.eu“ erreicht worden. Eine eng definierte Vorgabe für Sponsoren und Behörden zu akzeptablen Vertraulichkeitskriterien, die

das für den Forschungsstandort Europa wichtige Bedürfnis von Sponsoren nach Schutz ihrer wissenschaftlichen und kommerziellen Interessen absichert, auf der anderen Seite aber auch das vor allem für schwerkranke PatientInnen unter Umständen (über)lebenswichtige Finden von Studien sicherstellt, wird von Patientenseite als unbedingt erforderlich betrachtet.

Transparenz von klinischen Prüfungsergebnissen

Die EU-Verordnung 536/2014 verpflichtet den Sponsor, die Ergebnisse von klinischen Prüfungen in einer für Laien verständlichen Form zur Verfügung zu stellen [1, 7]. Dies ist ein wichtiger Schritt, um Forschungsergebnisse PatientInnen verständlich zu erklären und mittelfristig zu erreichen, dass sich mehr PatientInnen für die Medikamentenentwicklung interessieren. Die deutsche Fassung der EU-Verordnung verwendet verschiedene Umschreibungen für „Lay Summary“ und spricht z. B. von „einer für einen Laien verständlichen Zusammenfassung [der Ergebnisse]“ (Begründung Nr. 39; [8]). Die Lay Summary muss gemeinsam mit der wissenschaftlichen Zusammenfassung der klinischen Prüfungsergebnisse innerhalb eines Jahres nach Abschluss der Prüfung, normalerweise der letzten Visite des letzten Patienten, in CTIS veröffentlicht werden [1]. Diese Bestimmung gilt für alle unter die EU-Verordnung fallenden, interventionellen, klinischen Prüfungen der Phasen 1–4 mit Arzneimitteln. Eine Verzögerung der Abgabefrist auf bis zu 30 Monate ist für klinische Prüfungen der Phase 1 ohne therapeutische Intention vorgesehen und in anderen klinischen Prüfungen in Ausnahmefällen entsprechend einer stichhaltigen Begründung im Prüfplan möglich [9].

Im Text der EU-Verordnung selbst finden sich keine Hinweise darauf, was eine Lay Summary enthalten soll. Die geforderten 10 Inhaltselemente werden in Annex V der Verordnung genannt [1]. Neben Kerninformationen zu Studienmedikation, Patientenpopulation, Studiendesign und -ergebnissen soll die Lay Summary auch die Stellung dieser kli-

nischen Prüfung in der Gesamtentwicklung erläutern sowie Hinweise auf weitere Informationsquellen geben [1]. Eine von der EU-Kommission im Jahr 2017 erlassene Leitlinie gibt Empfehlungen zu Aufbau, Laienformulierungen und Layout für eine Lay Summary [10]. Eine weitere Leitlinie der Clinical Trial Expert Group (CTEG) der EU-Kommission von 2021, die den gesamten Prozess der Lay-Summary-Planung, -Erstellung, -Übersetzung und patientengerechten Verbreitung in Form einer „Good Lay Summary Practice“ definiert, gibt konkrete Empfehlungen für eine systematische Einbindung von PatientInnen in die verschiedenen Lay-Summary-Prozessschritte [11, 12].

Die Sponsorverpflichtung zur Erstellung von Lay Summaries in der EU-Verordnung ist ein wichtiger Schritt zu einer Erhöhung der Transparenz von Ergebnissen von Medikamentenprüfungen. Aber sie wird als solches noch nicht zu einer Steigerung des öffentlichen Vertrauens in klinische Forschung führen. Sie wird auch nicht vollständig dem Bedürfnis und Recht von PatientInnen auf zuverlässige, rasche Information über das Ergebnis der klinischen Prüfung gerecht, zu der sie beigetragen haben. Eine öffentliche Verfügbarkeit von Studienergebnissen in CTIS, in der Regel 1 Jahr nachdem der letzte Patient/die letzte Patientin die klinische Prüfung beendet hat, deckt den Informationsbedarf zu innovativen Forschungsergebnissen nicht immer ausreichend ab. Vor allem über die Ergebnisse klinischer Prüfungen in lebensbedrohlichen Erkrankungen wünschen sich PatientInnen zeitnahe Informationen. Die in diesen Indikationsbereichen tätigen Patientenorganisationen durchforsten regelmäßig und systematisch Publikationen und Kongressberichte zu neuesten Erkenntnissen für ihre Mitglieder und ermöglichen so umfassende Informationen zu relevanten wissenschaftlichen Entwicklungen. Lay Summaries können dann eine wichtige Informationsquelle für PatientInnen sein, wenn sie so zeitnah wie möglich zur Verfügung stehen und auch eine Einschätzung der Relevanz der jeweiligen Studienresultate beinhalten.

PatientenvertreterInnen sind sich bewusst, dass für Sponsoren aus pharmazeutischer Industrie und akademischen Forschungseinrichtungen die Erstellung der Lay Summary (auf der Basis der vollständig erhobenen, finalen und qualitätsgesicherten Daten und statistischen Auswertungen) innerhalb von 12 Monaten eine große logistische Herausforderung ist. Eine formale Verkürzung dieser Zeitschiene für alle klinischen Prüfungen ist daher bis auf Weiteres keine Option und auch nicht für alle Prüfungen relevant. Aber um den Informationszweck von Lay Summaries im Bereich innovativer Therapien und besonders bei lebensbedrohlichen Erkrankungen zu erfüllen, müssen noch weitere Lösungen gefunden werden. In den Lay-Summary-Prozess eingebundene PatientInnen und Sponsoren könnten von Fall zu Fall gemeinsam definieren, wann eine Lay Summary im Interesse der PatientInnen mit wie viel Information verfügbar sein sollte und wie sie den PatientInnen und der Öffentlichkeit proaktiv zur Verfügung gestellt werden kann. Es sollte eine Aufgabe für den europäischen Gesetzgeber sein, den Rahmen und praxistaugliche Bedingungen für die einfache Verfügbarkeit von Lay Summaries auch jenseits von CTIS zu definieren und zu ermöglichen.

Datenschutz

Ein Bereich großer Unsicherheit für PatientInnen, PrüferInnen und Sponsoren war und ist auch weiterhin die Frage, welche bereits erhobenen Daten weiterverwendet werden dürfen, wenn PatientInnen die Einwilligung zur Studienteilnahme und Datenverarbeitung widerrufen. Diese Unsicherheit wird noch verschärft durch Widersprüche in der EU-Verordnung von 2014 und der seit 2018 geltenden EU-Datenschutzgrundverordnung 2016/679 [1, 13]. Das deutsche Arzneimittelgesetz (AMG) regelt (basierend auf der EU-Verordnung) in § 40 b) (6) 3., was mit erhobenen Daten geschehen soll, wenn der Patient/die Patientin das Einverständnis zur Studienteilnahme widerruft [2]. Danach dürfen Daten auch weiterhin verarbeitet werden, wenn dies erforderlich ist, um a) die Wirkungen des Testpräpara-

tes festzustellen, b) sicherzustellen, dass schutzwürdige Interessen der betroffenen Person nicht beeinträchtigt werden, c) der Pflicht zur Vorlage vollständiger Zulassungsunterlagen zu genügen.

Ein Dokument der Europäischen Kommission mit Fragen und Antworten zum Zusammenspiel der EU-Verordnung zu klinischen Prüfungen und der EU-Datenschutzgrundverordnung stellt klar, dass die bis zum Widerruf der Einwilligung zur Studienteilnahme unter der klinischen Prüfungsverordnung durchgeführten Studienaktivitäten rechtens bleiben und z. B. SUSARs weiterhin vom Sponsor an die EudraVigilance-Datenbank berichtet werden dürfen [14]. Die Bedingungen für die Weiterverwendung der Daten, wenn die Datenschutzeinwilligung unter den Bedingungen der Datenschutzgrundverordnung erteilt wurde, sind jedoch andere, mit mehr Optionen für PatientInnen, auf die Vernichtung aller bereits erhobenen Daten zu bestehen [14].

Ein weiterer lange strittiger Punkt war die Berechtigung der Verwendung von Studiendaten jenseits der klinischen Prüfung („secondary use“). Die EU-Verordnung erlaubt eine Verwendung von Studiendaten auch für weitergehende Forschung in Art. 28 (2) entsprechend der gültigen Datenschutzgesetzgebung, wenn PrüfungsteilnehmerInnen explizit die Erlaubnis dafür erteilt haben [1]. Die Kontrolle über anonymisierte Daten wird von der Datenschutzgrundverordnung nicht geregelt [13]. Für pseudonymisierte Daten führt das Fragen-und-Antwort-Dokument aus, welche Bedingungen gelten und welche Überlegungen anzustellen sind, um im jeweiligen Fall die sekundäre Verwendung von persönlichen Gesundheitsdaten korrekt durchzuführen [14]. Der/die StudienteilnehmerIn kann danach selbst entscheiden, für welche Art von weiterer Forschung seine/ihre Daten zur Verfügung stehen sollen, und diese Bereitschaft auch jederzeit widerrufen. Der nun geklärte patientenorientierte Rechtsrahmen wird hoffentlich dazu führen, dass vermehrt Studiendaten zum Wohle von PatientInnen in nachgeordneten Forschungsprojekten genutzt werden können.

Die Rolle von PatientInnen im klinischen Prüfungsprozess unter der EU-Verordnung

Das in der EU-Verordnung vorgesehene identisch aufgebaute Genehmigungsantragsdossier sieht einen Teil 1 zu generellen Aspekten der Prüfung wie Nutzen-Risiko-Verhältnis, Design, Prüfmedikation und ihre Kennzeichnung vor. Dieser muss von allen beteiligten Staaten gemeinsam beurteilt werden. Der Teil 2 enthält national zu begutachtende Dokumente [1]. Dies soll sicherstellen, dass vor allem die Ethikkommission in jedem beteiligten Land die Eignung der für die PatientInnen gedachten Dokumentation in ihrer Landessprache begutachten und dabei auch sicherstellen kann, dass national unterschiedlich gehandhabte Aspekte, wie z. B. die nationalen Bedingungen der Haftpflichtversicherung für PrüfungsteilnehmerInnen, vollumfänglich erfüllt werden. Die Zuständigkeit und Sicherstellung des Prüfungsteilnehmerschutzes im neuen System auf nationaler Ebene werden von Patientenseite positiv beurteilt.

Die Einbeziehung von PatientInnen in die Begutachtung des Antragsdossiers auf nationaler Ebene wird in der EU-Verordnung in Begründung Nr. 18 erwähnt: „Bei der Auswahl der geeigneten Stelle(n) sollten die Mitgliedstaaten darauf achten, dass auch Laien einbezogen werden, insbesondere Patienten oder Patientenorganisationen.“ Im Artikel 9 zu den den Antrag bewertenden Personen heißt es unter 3.: „An der Bewertung nimmt mindestens ein Laie teil“ [1, 8]. Der im ursprünglichen Verordnungsvorschlag der EU-Kommission vom 17.07.2012 danach folgende Satz: „Die Ansicht von mindestens einem Patienten muss einbezogen werden“, wurde im finalen Text vom Europäischen Rat gestrichen [15]. Da die Begründung Nr. 18 deutlich macht, dass mit „Laien“ die Beteiligung von PatientInnen und VertreterInnen von Patientenorganisationen und nicht nur unbetroffener Laien vorgesehen war, muss zumindest eine für PatientInnen bedauerliche Diskrepanz zwischen den Anforderungen in der Begründung Nr. 18 und dem Gesetzestext in Art. 9 konstatiert werden. Der Interpretationsspielraum sorgt wei-

terhin für partizipatorische Unklarheit, ob es Ethikkommissionen und Behörden im Rahmen der Verordnung freisteht, ausschließlich Laien und/oder ein oder mehrere PatientInnen in die Beratung über den Prüfungsgenehmigungsantrag einzubeziehen.

Die Ethikkommissionen in Deutschland haben mindestens seit der Einführung der Richtlinie 2001/20/EG Laien in die Begutachtung einbezogen [16]. Aber nur einige Ethikkommissionen haben mit Bekanntwerden des finalen Gesetzestexts der EU-Verordnung seit 2014 begonnen, auch PatientenvertreterInnen einzubinden. In anderen Ländern, z. B. Österreich, sind PatientenvertreterInnen seit einigen Jahren Mitglieder in allen Ethikkommissionen [17, 18]. Die angegebenen Gründe für eine Beschränkung auf Laien in Deutschland sind vielschichtig. Einerseits wird befürchtet, dass die Objektivität der Beurteilung leiden könnte, wenn „Betroffene“ an der Beratung teilnehmen. Andererseits wird bezweifelt, dass ein/eine PatientIn über die Bedürfnisse von PatientInnen mit anderen Erkrankungen urteilen kann. In der Praxis der Ethikkommissionen, die PatientInnen einbinden, sind diese Argumente jedoch widerlegt. Die PatientenvertreterInnen bewerten kompetent alle Studienanträge auch außerhalb ihres eigenen Indikationsgebiets, z. B. auf Verständlichkeit der Aufklärungsunterlagen, der Angemessenheit der Einschluss- und Ausschlusskriterien und der Angemessenheit von Risiko und Nutzen für PrüfungsteilnehmerInnen. Dies erfolgt auf Basis ihrer eigenen Erfahrung als Betroffene und ihrer täglichen Arbeit mit vielen anderen PatientInnen und Angehörigen. Der Einfluss der Patientenstimme auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis, Prüfungsdesign und -bedingungen ist jedoch in der EU-Verordnung begrenzt, da diese Begutachtung in Teil 1 stattfindet. In Deutschland sind die Ethikkommissionen auch in die Beurteilung von Teil 1 eingebunden [2], aber in anderen Ländern, wie z. B. Frankreich, ist das nicht der Fall [19]. Wenn der Vorschlag für den Teil-1-Beurteilungsbericht aus einem dieser Länder kommt, ist der Einfluss eines/einer Patientenvertreter/in aus Deutsch-

land auf diese Aspekte sehr gering. Diese Situation unterstreicht die Notwendigkeit der von Patientenseite geforderten frühzeitigen Einbindung bereits in die Prüfplangestaltung beim Sponsor.

Auf Patientenseite wird bedauert, dass die EU-Verordnung auf eine verpflichtende Patientenbeteiligung bei der Erstellung der Prüfpläne verzichtet hat. Ein Hinweis auf eine erwartete Patientenbeteiligung findet sich lediglich in der Auflistung der erforderlichen Prüfplaninhalte im Annex 1 Punkt 17e) [8]: „falls Patienten bei der Gestaltung der klinischen Prüfung beteiligt wurden, eine Beschreibung ihrer Beteiligung.“ Freiwillige Leitlinien und Verhaltenskodexe verschiedener Organisationen versuchen, diese Lücke zu füllen [20–22].

Auch die Frage der Vertretungskraft von Patientenorganisationen („Repräsentativität“) bei ihrer Einbindung in klinische Prüfungsprozesse ist ein zentrales Thema sowohl für Patientenorganisationen selbst als auch für andere, die mit diesen zusammenarbeiten. Die glaubwürdige Vertretung von diversen Patientenpopulationen ist oft eine große Herausforderung. Das European Patients' Forum, eine Schirmorganisation für Patientenverbände in Europa, empfiehlt darauf zu achten, dass trotz zunehmender Professionalisierung der PatientenvertreterInnen in den Patientenorganisationen der Kontakt zur Basis erhalten bleibt [23]. Daher haben besonders die größeren Patientenorganisationen in Europa viel Arbeit in die Entwicklung und Etablierung ihrer Repräsentativität gesteckt. Die Generierung von Evidenz zu Patientenpräferenzen, Patientenbedürfnissen und patientenrelevanten Outcomes (Evidence-based Advocacy) steht dabei im Mittelpunkt [24].

Patientenorganisationen arbeiten zunehmend auch mit WissenschaftlerInnen in den Sozialwissenschaften zusammen, damit auch schwer erreichbare Patientengruppen angesprochen werden können. Dadurch werden Patientenorganisationen zunehmend kompetent bezüglich der Erfahrungen und Bedürfnisse ihrer Mitglieder und gut auf die wichtigen Beiträge vorbereitet, die PatientInnen zur Medikamentenentwicklung leisten kön-

nen. Umso bedauerlicher ist es, dass die EU-Verordnung zwar die Bedingungen für die Beiträge, Pflichten und Rechte in klinischen Prüfungen mit Medikamenten von Sponsoren, pharmazeutischen Herstellern, PrüfärztInnen, Zulassungsbehörden und in gewissem Umfang Ethikkommissionen festgeschrieben hat, nicht jedoch die der beitragsinteressierten Zielgruppe im klinischen Prüfungsprozess: der PatientInnen.

Fazit

Die EU-Verordnung zu klinischen Prüfungen unterstützt eine gesteigerte klinische Forschungsaktivität in der EU und verbessert damit die Möglichkeit für PatientInnen, als PrüfungsteilnehmerInnen Zugang zu klinischen Prüfungen und damit zu innovativen Therapien zu erhalten. Schutz und Rechte von PrüfungsteilnehmerInnen, vor allem in vulnerablen Populationen, wurden in der EU harmonisiert und verbessert. Die Tatsache, dass die Inhalte vor 10 Jahren verhandelt wurden, ohne die Rahmenbedingungen für Patientenbeteiligung rechtlich festzulegen, verringert das Potenzial dieser harmonisierenden Gesetzgebung, patientenzentrierte Medikamentenentwicklung in Europa zu stärken. Mit der Beschränkung der Verpflichtung des Sponsors auf die zeitnahe Erstellung von Lay Summaries und deren Veröffentlichung nur in CTIS wird noch keine allgemeine Verfügbarkeit von Prüfungsergebnissen erreicht. Es wäre empfehlenswert, die EU-Verordnung bezüglich Patientenbeteiligung und Verfügbarkeit von Ergebnissen der klinischen Prüfungen zu ergänzen.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Ingrid Klingmann
Pharmaplex bv, EFGCP (European Forum for Good Clinical Practice)
Wezembeek-Oppem, Belgien
ingrid.klingmann@efgcp.eu

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. I. Klingmann, M. Paul, K. Breithaupt-Grögler und T. Schindler geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht. T. Berezcky, A. Plate und

J. Geissler sind als BeraterInnen zur Patienteneinbindung und Patientenbeteiligung für die Firmen Alnylam, Astra-Zeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Biomarin, Bristol Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Gilead, Janssen, Merck, Novartis, Pfizer, Roche, Servier, Sanofi, Sobi, UCB und Vifor tätig und beziehen in diesem Rahmen Beraterhonorare und Honorare für Vorträge. Die Patientenorganisation CMLAN bezieht Fördergelder von Novartis, Incyte, Bristol Myers Squibb, Pfizer und Takeda.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

- European Commission Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use and repealing Directive 2001/20/EC. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/eudralex/vol-1/reg_2014_536/reg_2014_536_en.pdf. Zugriffen: 3. Sept. 2022
- Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG). https://www.gesetze-im-internet.de/amtg_1976/BjNR024480976.html. Zugriffen: 2. Sept. 2022
- TransCelerate Inc. eConsent Implementation Guidance Vs 1.0. <https://www.transceleratebiopharmainc.com/assets/econsent-solutions/#supporting-tools-resources>. Zugriffen: 3. Sept. 2022
- European Medicines Agency Clinical Trials Information System (CTIS)—Sponsor Handbook A compilation of key guidance, technical information, recommendations and references for getting ready for use of CTIS. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/clinical-trial-information-system-ctis-sponsor-handbook_.pdf. Zugriffen: 2. Sept. 2022
- Clinical trials regulation (EU) 536/2014—questions & answers version 6.1. https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-05/regulation5362014_qa_en.pdf. Zugriffen: 3. Sept. 2022
- European Medicines Agency [DRAFT] Guidance document on how to approach the protection of personal data and commercially confidential information in documents uploaded and published in the Clinical Trial Information System (CTIS). EMA/212507/2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/draft-guidance-document-how-approach-protection-personal-data-commercially-confidential-information_en.pdf. Zugriffen: 3. Sept. 2022
- Schindler TM (2018) Klinische Prüfungen – Ergebnisse endlich auch für Laien. *Pharm Ind* 80(3):346–353
- Europäische Kommission 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 Text von Bedeutung für den EWR. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=DE>. Zugriffen: 3. Sept. 2022
- European Medicines Agency (2014) Appendix on disclosure rules, to the “Functional specifications for the EU portal and EU database to be audited—EMA/42176. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-disclosure-rules-functional-specifications-eu-portal-eu-database-be-audited_en.pdf. Zugriffen: 3. Sept. 2022
- European Commission Summaries of Clinical Trial Results for Laypersons. Recommendations of the expert group on clinical trials for the implementation of Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use. Version 2. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/eudralex/vol-10/2017_01_26_summaries_of_ct_results_for_laypersons.pdf. Zugriffen: 3. Sept. 2022
- Clinical Trials Expert Group Good lay summary practice. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/eudralex/vol-10/gisp_en.pdf. Zugriffen: 2. Sept. 2022
- Schindler TM (2022) The making of the good lay summary practice guidance: a multi-stakeholder document that was adopted into regulation. *AMWA J*. <https://doi.org/10.55752/amwa.2022.156>
- Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and of the Council of 27 April 2016 on the protection of natural persons with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data, and repealing Directive 95/46/EC (General Data Protection Regulation). <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0679&from=EN>. Zugriffen: 02. September 2022
- European Commission Directorate-general for health and food safety. Questions and answers on the interplay between the clinical trials regulation and the general data protection regulation. https://health.ec.europa.eu/system/files/2019-04/qa_clinicaltrials_gdpr_en_0.pdf. Zugriffen: 3. Sept. 2022
- Proposal for a Regulation Of The European Parliament And Of The Council on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52012PC0369&from=EN>. Zugriffen: 4. Sept. 2022
- European Commission. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:121:0034:0044:en:PDF>. Zugriffen: 03. September 2022
- Pfeilschiffer V, Strowitzky T (2020) Die EU-Verordnung 536/2014 zur Durchführung von klinischen Prüfungen und ihre Bedeutung für die klinische Forschung. *Gynäkol Endokrinol* 18:240–243. <https://doi.org/10.1007/s10304-020-00345-8>
- Wildt L, Bachler D (2020) Umsetzung der Clinical Trial Regulation (CTR) in Österreich. *Gynäkologische Endokrinologie* 18:244–246. <https://doi.org/10.1007/s10304-020-00344-9>
- Wolk N (2019) Masterarbeit: Comparative analysis of the strategies for implementation of the Clinical Trials Regulation (EU) No 536/2014 in Europe. https://www.dgra.de/deutsch/intern/studiengang/masterthesis_abgeschlossen/2019-74886?nav=intern. Zugriffen: 4. Sept. 2022
- Warner K, See W, Haerry D, Klingmann I, Hunter A, May M (2018) EUPATI guidance for patient involvement in medicines research and development (R&D); guidance for pharmaceutical industry-led medicines R&D. *Front Med* 5:270. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00270>
- Klingmann I, Heckenberg A, Warner K, Haerry D, Hunter A, May M, See W (2018) EUPATI and patients in medicines research and development: guidance for patient involvement in ethical review of clinical trials. *Front Med* 5:251. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00251>
- IMI Paradigm Code of Conduct for all stakeholders involved in patient engagement activities within medicines development. <https://imi-paradigm.eu/petoolbox/code-of-conduct/#:~:text=This%20Code%20of%20Conduct%20is,in%20a%20comprehensive%2C%20understandable%20format>. Zugriffen: 21. Nov. 2022
- Sienkiewicz D, van Lingen C, Bedlington N, Bullo C, Immonen K (2017) The added value of patient organisations, European Patients’ Forum. <https://ec.europa.eu/research/participants/documents/downloadPublic?documentId=080166e5b735fcc6&appId=PPGMS>. Zugriffen: 2. Sept. 2022
- Workgroup of European Cancer Advocacy Networks WECAN Evidence-based advocacy. <https://wecanadvocate.eu/eba/>. Zugriffen: 3. Sept. 2022

Springer Nature oder sein Lizenzgeber (z.B. eine Gesellschaft oder ein*e andere*r Vertragspartner*in) hält die ausschließlichen Nutzungsrechte an diesem Artikel kraft eines Verlagsvertrags mit dem/den Autor*in(nen) oder anderen Rechteinhaber*in(nen); die Selbstarchivierung der akzeptierten Manuskriptversion dieses Artikels durch Autor*in(nen) unterliegt ausschließlich den Bedingungen dieses Verlagsvertrags und dem geltenden Recht.