

# Die ethischen Dimensionen von Studien mit erlaubtem Behandlungswechsel

Prof. Dr. Dr. Daniel Strech

IQWiG im Dialog

Köln, 27.6.2014



# Agenda

- Rolle der Ethik
  
- Relevante forschungsethische Normen
  
- Anwendung der Normen auf den „erlaubten  
Behandlungswechsel“
  - Therapeutisches vs. Wissenschaftliches  
Grundverständnis klinischer Forschung
  
- Fazit

# Rolle der Ethik

„Erlaubter Behandlungswechsel“

Relevante Expertisen

Ärzte

Biometrie

Zulassung

Lösung/Kompromiss

# Rolle der Ethik

„Erlaubter Behandlungswechsel“

Relevante Expertisen

Ärzte

Biometrie

Zulassung

Ethik

Lösung/Kompromiss

# Rolle der Ethik

„Erlaubter Behandlungswechsel“

## Ethik

- Konkretisierung forschungsethischer **Grundprinzipien**
- Identifizierung von Prinzipien-Konflikten / **Dilemmata**
- Identifizierung des fachlich-empirischen **Klärungsbedarfs**
- **Nicht** zwangsläufig **Rechtskonformität** bzw. Rechtssicherheit

Relevante Expertisen

Ärzte	Biometrie	Zulassung
-------	-----------	-----------

Lösung/Kompromiss

# Forschungsethische Grundprinzipien\*

1. Sozialer Wert
2. Wissenschaftliche Validität
3. Vorteilhaftes Risiko-Nutzen-Verhältnis
4. Faire Auswahl der Studienteilnehmer
5. Informierte Einwilligung
6. Respekt gegenüber Studienteilnehmern
7. (Gemeinschaftliche Teilhaberschaft)
8. Unabhängige Begutachtung



\* Emanuel E et al. (2000) What makes clinical research ethical? JAMA

# „Erlaubter Behandlungswechsel“

- ❑ Sozialer Wert
- ❑ Wissenschaftliche Validität
- ❑ Vorteilhaftes Risiko-Nutzen-Verhältnis
- ❑ Faire Auswahl der Studienteilnehmer
- ❑ Informierte Einwilligung
- ❑ Respekt gegenüber Studienteilnehmern
- ❑ (Gemeinschaftliche Teilhaberschaft)
- ❑ Unabhängige Begutachtung

# „Erlaubter Behandlungswechsel“

- ❑ Sozialer Wert
- ❑ Wissenschaftliche Validität
- ❑ Vorteilhaftes Risiko-Nutzen-Verhältnis
- ❑ Faire Auswahl der Studienteilnehmer
- ❑ Informierte Einwilligung
- ❑ Respekt gegenüber Studienteilnehmern
- ❑ (Gemeinschaftliche Teilhaberschaft)
- ❑ Unabhängige Begutachtung

# „Erlaubter Behandlungswechsel“

- Sozialer Wert
- Wissenschaftliche Validität
- Vorteilhaftes Risiko-Nutzen-Verhältnis
- Respekt gegenüber den Studienteilnehmern

# Klärung I: Sozialer Wert

- Sozialer Wert steigt mit Validität und Relevanz
- Erlaubter Behandlungswechsel = „Potential“ für kompromittierte Validität oder Relevanz
  - U.a. Power, Surrogat-Parameter, Studiendauer

# Klärung II: Risiko-Nutzen Verhältnis

- Individualrisiken vs. (potentieller) Fremdnutzen
  - Inkl. Risiko des **Unterlassens**: Hier: Intervention mit potentiell Individualnutzen
  
- Potentieller Individualnutzen?
  - Therapeutische **Missverständnis** (misconception)?
  - Therapeutische **Fehleinschätzung** (misestimation)?
  - Therapeutischer **Optimismus** → Coping?
  - **Härtefall**/Compassionate Use → Last Choice
    - Patienten, „die an einer zu einer schweren Behinderung führenden Erkrankung leiden oder deren Krankheit lebensbedrohend ist, und die mit einem zugelassenen Arzneimittel nicht zufrieden stellend behandelt werden können“ (AMG § 21 Abs. 2 Nr. 6)

# „Erlaubter Behandlungswechsel“

- Respekt gegenüber den Studienteilnehmern
- Wissenschaftliche Validität
- Sozialer Wert
- Vorteilhaftes Risiko-Nutzen-Verhältnis

# „Erlaubter Behandlungswechsel“

- Respekt gegenüber den Studienteilnehmern
  - **PRO:** Härtefall, **potentieller Individualnutzen** → Ärzte, Patienten
- Wissenschaftliche Validität
- Sozialer Wert
- Vorteilhaftes Risiko-Nutzen-Verhältnis

# Respekt und Individualnutzen

## 1. Respekt: Wann?

- Wann: Lebensbedrohliche Erkrankung?
- Wann: Nicht zufrieden stellend behandelbar?

## 2. Individualnutzen: Wie hoch?

- Jedes/Hohes Potential (Wahrscheinlichkeit/Ausmaß)?
- Prüfkriterien/Evidenz?

□ Transparenz der Begründungen → Konsistenz

# „Erlaubter Behandlungswechsel“

- Respekt gegenüber den Studienteilnehmern
  
- Wissenschaftliche Validität
  - **CONTRA: Kompromittierte Validität** u.a. durch Powerverlust → Biometrie, Nutzenbewertung
  
- Sozialer Wert
  
  
- Vorteilhaftes Risiko-Nutzen-Verhältnis

# „Erlaubter Behandlungswechsel“

- Respekt gegenüber den Studienteilnehmern
  
- Wissenschaftliche Validität
  
- Sozialer Wert
  - **CONTRA: Kompromittierte Relevanz** u.a. durch Ausweichen auf Surrogat-Parameter → Ärzte, Patienten, Nutzenbewertung
  
- Vorteilhaftes Risiko-Nutzen-Verhältnis

# Surrogat-Parameter

- Unterschiedliches Vorgehen in der Praxis?
  - Shaw 2013, Crizotinib, N Engl J Med
  - Verma 2012, Trastuzumab Emtansine, N Engl J Med
  
- Notwendig erst als Reaktion auf den erlaubten Behandlungswechsel?

# „Erlaubter Behandlungswechsel“

- Respekt gegenüber den Studienteilnehmern
- Wissenschaftliche Validität
- Sozialer Wert
- Vorteilhaftes Risiko-Nutzen-Verhältnis
  - **PRO/CONTRA: Therapeutisches vs. Wissenschaftliches Grundverständnis** u.a. Equipoise-Prinzip → Ethik

# Therapeutisches Grundverständnis

- Ärztliche Pflichten bestimmen die Ethik klinischer Forschung
  
- Deklaration von Helsinki (2013)
  - U.a. Art. 4: „Die Genfer Deklaration des Weltärztebundes verpflichtet den Arzt mit den Worten „Die Gesundheit meines Patienten soll oberstes Gebot meines Handelns sein“
  
- Equipoise Prinzip
  - “According to the argument for clinical equipoise, an RCT that exposes some subjects to a **predictably inferior** intervention is **unethical** because the physicians participating in such a trial fail to satisfy their professional **duties to care** for their patients”\*

\* Miller & Weijer (2003) Kennedy Institute of Ethics Journal

# Kernprobleme von Equipoise

- Wer bestimmt Equipoise?
  - Welcher Grad von Konsens (50/50?)
  
- Bekannte Fehleinschätzungen/Optimismus Bias
  - ... durch Bestimmung des therapeutischen Wertes von Interventionen ohne Evidenz von RCTs
  - Hohe Response in Phase II → kein Effekt, höhere NW in Phase III (Hochdosis Chemo + KM)<sup>1</sup>
  - Fehleinschätzungen auf der Basis von Surrogat-Parametern (Krebs, Herzrhythmusstörungen)<sup>2,3</sup>
  - Kann auch die Entwicklung neuer Interventionen verzögern

1. Stadtmauer et al. (2000) N Engl J Med;342:1069-76
2. Echt et al. (1991) N Engl J Med;324:781-8.
3. Johnson et al. (2006) Lancet Oncol;7(9):741-6

# Patientenvertretung / Medien

- Letrozol vs. Placebo bei lokalisiertem Brustkrebs
  - Letrozol: Abbruch wegen Vorteil im progressionsfreien Überleben<sup>1</sup>
  - National Breast Cancer Coalition: “[...] recurrence is an interim outcome measure, and is not the correct end point for this trial. The study should not have been stopped unless a marked mortality benefit was shown for one of the two interventions.”<sup>2</sup>
  - *New York Times* Editorial: “Ethical Overkill”<sup>3</sup>

1. Goss (2003) N Engl J Med; 349: 1793-1802

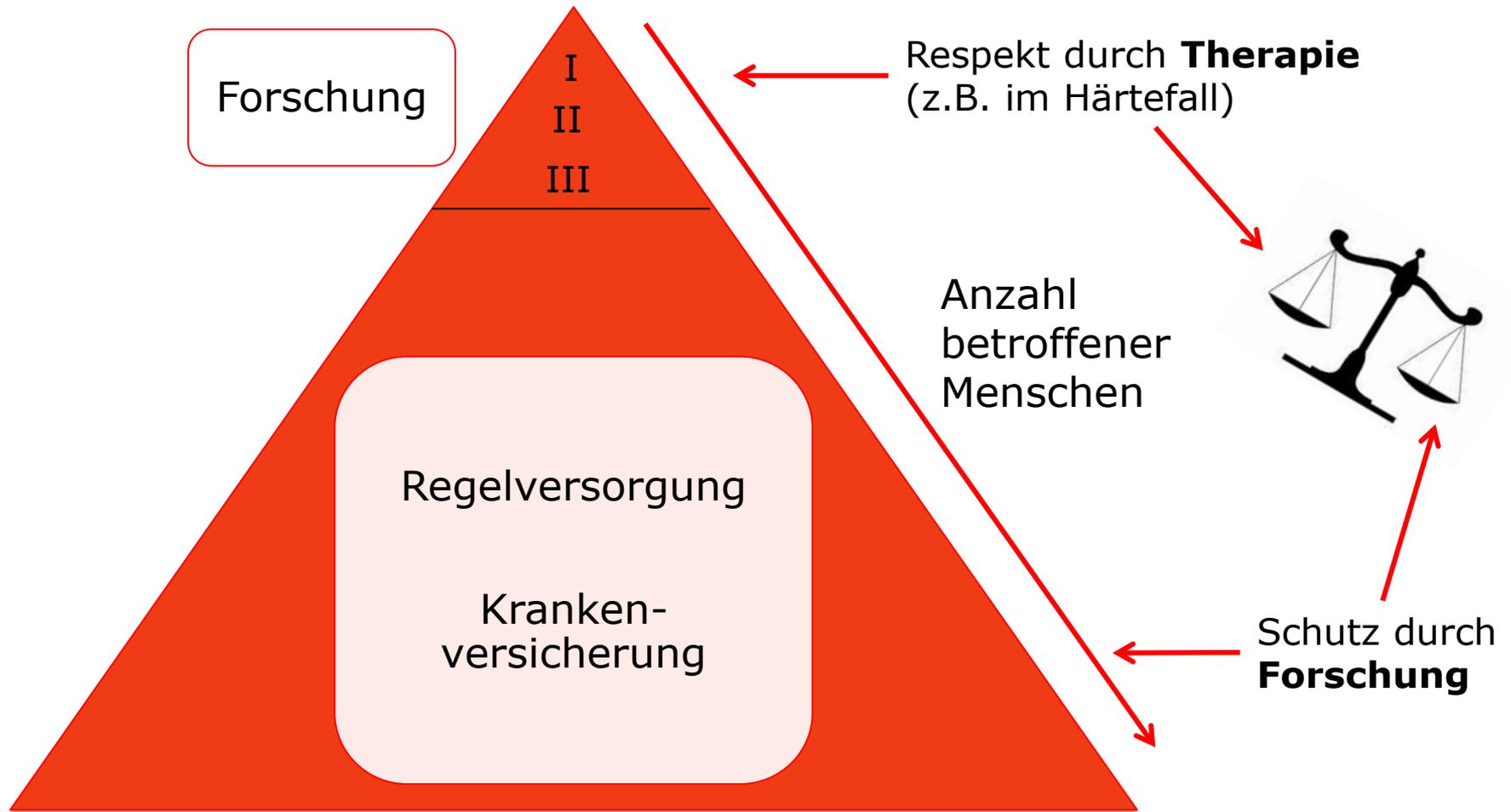
2. In: Joffe & Miller (2008) Hastings Cent Rep;38(2):30-42

3. New York Times (2003) “Halting a Breast Cancer Trial”, October 12

# Wissenschaftliches Grundverständnis

- Wissenschaftliche Pflichten bestimmen die Ethik klinischer Forschung
  - Bestmögliche **Risikominimierung**
  - Festlegung akzeptabler (**Netto-**) **Risiken**
    - Abwägung mit dem Bedarf an Erkenntnisgewinn
  
- Konsequenz
  - Studienteilnehmer haben in den Fällen keinen Anspruch auf Therapieansätze vor deren Zulassung, wenn dies den **notwendigen Erkenntnisgewinn** für eine **verantwortungsvolle Behandlung/Finanzierung** nach Zulassung kompromittiert

# Therapeutisches vs. Wissenschaftliches Grundverständnis klinischer Forschung



# Fairer Zugang



*my life, my choice,*  
**mytomorrow.com**

- “Some of [these] loved ones had earlier access to promising medicines that were still being developed, others didn’t. Why? Because of good connections, determination, luck?”

# Informierte Einwilligung

- Rekrutierung ohne erlaubten Behandlungswechsel nicht möglich?
- Realistische Vorstellungen vom Ausmaß des Behandlungserfolgs?

# Güterabwägungen: Erlaubter Behandlungswechsel

- Respekt gegenüber den Studienteilnehmern
  - **PRO:** Härtefall, potentieller Individualnutzen
  
- Wissenschaftliche Validität
  - **CONTRA:** Kompromittierte Validität
  
- Sozialer Wert
  - **CONTRA:** Kompromittierte Relevanz
  
- Vorteilhaftes Risiko-Nutzen-Verhältnis
  - **PRO/CONTRA:** Therapeutisches vs. Wissenschaftliches Grundverständnis

# Die ethischen Dimensionen von Studien mit erlaubtem Behandlungswechsel

Prof. Dr. Dr. Daniel Strech

IQWiG im Dialog

Köln, 27.6.2014

