

Antrag auf Beratung durch die Ethikkommission zur Durchführung eines medizinisch-wissenschaftlichen Vorhabens, welches weder die klinische Prüfung eines Arzneimittels noch Medizinproduktes beinhaltet

| | |
|---|--|
| Titel der Studie | Nationales Register für Seltene Erkrankungen (NARSE) |
| 1. Entscheidungen anderer Ethikkommissionen in derselben Sache | Das Leitvotum soll aus der Charité erfolgen. An den einzelnen beteiligten Standorten muss die jeweils zuständige Ethikkommission daraufhin entscheiden. |
| 2. Gegenstand der Studie und ihre Ziele; Angabe der Hypothesen, getrennt in Haupt- und Sekundärhypothesen sowie der klinischen Parameter (primäre und sekundäre Endpunkte), anhand derer die Hypothesen geprüft werden sollen | Im NARSE sollen die Daten von Patientinnen und Patienten mit einer Seltenen Erkrankung (SE) mit Hilfe eines an europäischen Standards orientierten Minimaldatensatzes erfasst werden. Dies geschieht zunächst für definierte ultraseltene Erkrankungen sowie für die häufigere seltene Erkrankung Osteogenesis Imperfecta. Ziel ist es, epidemiologische Aussagen über diese Erkrankungen für Deutschland treffen zu können. Das Spektrum der SE soll kontinuierlich ausgeweitet werden. Mit dem NARSE soll die Translation neuer Versorgungsansätze (inkl. Enzymersatztherapien und kausaler Methoden) unterstützt werden. Überprüft werden die Hypothesen in der Begleitevaluation FAIR4Rare, einem Innovationsfondsprojekt. Die so gewonnenen Informationen werden verglichen mit den Erfahrungswerten der führenden Expertinnen und Experten zu den definierten Erkrankungen, mit denen das NARSE startet. |
| 3. Erläuterung der Bedeutung der Studie | In Deutschland existiert kein Register, das im Bereich der Seltenen Erkrankungen die Translation neuer Verfahren einrichtungs- und krankheitsübergreifend unterstützt. Das NARSE startet mit definierten ultraseltenen Erkrankungen, da sich hier durch die Kommunikation an die Behandelnden über Therapieoptionen und über die Möglichkeit der Teilnahme an Therapiestudien der Mehrwert für die Betroffenen am besten zeigen lässt. Da in Deutschland keine verlässlichen übergreifenden Informationen über die Verteilung und Häufigkeit von Seltenen Erkrankungen vorliegen, auch nicht aus der Sekundärnutzung von Routinedaten, wird das Ziel verfolgt, das NARSE kontinuierlich auszubauen. Der Beirat des NARSE legt fest, für welche Seltenen Erkrankungen eine sichere, datenschutzkonforme Vollerhebung angestrebt wird. |
| 4. Welche der folgenden Bestimmungen finden Anwendung a) § 47 Abs. 3 MPDG b) Strahlenschutzgesetz und Strahlenschutzverordnung c) Gendiagnostikgesetz d) Datenschutzgesetze: - Konkrete Angabe des durch die verantwortliche Stelle zu erfüllenden Datenschutzgesetzes (für die Charité = -EU-Datenschutzgrundverordnung (DSGVO), Berliner Datenschutzgesetz - BlnDSG). - Ggf. entsprechend des Teilnehmerkreises zusätzlich zu beachtende Landesdatenschutzgesetze oder BDSG | Datenschutzgesetze: - EU-Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) - Berliner Datenschutzgesetz (BlnDSG) bzw. das entsprechende Landesdatenschutzgesetz - Bundesdatenschutzgesetz (BDSG) |
| 5. Ggf.: Bezeichnung und Charakterisierung der Prüfprodukte | -- |

| | |
|--|--|
| 6. wesentliche Ergebnisse der vorklinischen Tests oder Gründe für die Nichtdurchführung derselben | Es handelt sich um keine klinische Studie, sondern um den Aufbau eines Registers, das für Machbarkeitsanalysen (Feasibility Studies) und Patientenrekrutierung (Kommunikation von Therapieinformationen und Studienangeboten) im Rahmen von klinischen Studien genutzt werden kann. Es sind keine vorklinischen Tests erforderlich, da es sich nicht um eine klinische Studie mit einem Prüfprodukt, sondern um den Aufbau eines Registers handelt. |
| 7. Wesentlicher Inhalt und Ergebnisse der vorangegangenen Studien/Anwendungen der in der Studie zu prüfenden Produkte | -- |
| 8. Beschreibung der vorgesehenen Maßnahmen/Untersuchungsmethoden und eventuelle Abweichungen von den in der med. Praxis üblichen Maßnahmen/Untersuchungen (was ist „Routine“, was wird davon abweichend in der Studie gemacht?) Kommen validierte Fragebögen studienbedingt zum Einsatz, geben Sie bitte die Bezeichnung der Fragebögen an und wo diese publiziert sind (Referenzen). Nicht validierte Fragebögen bitte als Anlage beifügen. | Auf der Basis des NARSE und seines Minimaldatensatzes (NARSE MDS) finden keine interventionellen Registerstudien mit studienspezifischen Interventionsdaten statt. Das NARSE dient der Vermittlung von Therapiestudien, die ihre Untersuchungsdaten gesondert und getrennt verwalten. |
| 9. Bewertung und Abwägung der vorhersehbaren Risiken und Nachteile der Studienteilnahme gegenüber dem erwarteten Nutzen für die Studienteilnehmer und zukünftig erkrankte Personen (Nutzen-Risiko-Abwägung) | Das Register basiert auf routinemäßigen Untersuchungen, die üblicherweise während ambulanter Vorstellungen und stationären Aufnahmen durchgeführt werden. Es sind daher keine zusätzlichen Untersuchungen und Probeentnahmen erforderlich. Die Daten werden entsprechend den Vorgaben der DSGVO vertraulich behandelt und nur für mit Patientengruppen abgestimmten Zwecken verwendet. Für die einzelne Patientin/den einzelnen Patienten kann, aber muss kein Nutzen durch die Teilnahme am Register entstehen. Es kann bspw. eine Teilnahme an einer klinischen Studie und eine Therapieoption ermöglicht werden, wenn durch die Einwilligung eine Rekontaktierung erlaubt wird. |
| a. zu prüfender medizinischer Nutzen für die Studienteilnehmer (individueller Nutzen für den einzelnen Patienten) | Sofern eine Studie oder eine Therapie bekannt wird, kann im Falle der vorliegenden Einwilligung die Patientin/der Patient über ihre Ärzt:in/über seinen Arzt über die Möglichkeit einer Studienteilnahme oder eine Therapie informiert werden. |
| b. zu prüfender medizinischer Nutzen für zukünftig erkrankte Personen (Gruppennutzen) | Darüber hinaus können Patientinnen und Patienten über ähnliche Fälle informiert werden, was u.U. die Vernetzung von Betroffenen und die Bildung von Selbsthilfeorganisationen fördert. Dies fördert wiederum die Verbreitung von medizinischem Wissen für die Patientinnen und Patienten, aber auch das der behandelnden Ärztinnen und behandelnden Ärzten, was eine Grundlage für eine beschleunigte Translation medizinischer Forschung ist. |
| c. Risiken und Belastungen für die Studienteilnehmer (alle im Einzelnen auflisten) | Die Teilnahme am Register erfordert keine zusätzlichen Untersuchungen oder Probeentnahmen; daher entstehen den Teilnehmern keine zusätzlichen Kosten oder Risiken. Unter Umständen werden Teilnehmende per E-Mail über wichtige Änderungen, z.B. zum Registerbetreiber, informiert. Es ist davon auszugehen, dass dies nicht häufiger als ein Mal in drei Jahren der Fall sein wird. |
| 10. Maßnahmen zur Risikobeherrschung | Wie im Datenschutzkonzept (siehe Anhang) beschrieben, werden die erforderlichen technischen und organisatorischen Maßnahmen zur Gewährleistung der Sicherheit und des Schutzes der im Register erfassten Daten getroffen. |
| 11. Abbruchkriterien | Das Register soll langfristig betrieben werden, ohne ein festgelegtes |

| | |
|--|--|
| | <p>Enddatum, außer einer der folgenden Punkte trifft ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Es findet sich kein langfristiger Betreiber für das NARSE. - Das NARSE stößt nicht auf Akzeptanz bei den Nutzer:innen. |
| 12. Anzahl, Alter und Geschlecht der betroffenen Personen | <p>Generell betreffen Seltene Erkrankungen häufig Kinder, was sich voraussichtlich auch in der Altersstruktur der im Register erfassten Personen widerspiegeln wird. Es wird langfristig ein möglichst kompletter Einschluss aller von einer der erfassten Seltenen Erkrankungen betroffenen Personen im NARSE angestrebt.</p> <p>Von verschiedenen Seltenen Erkrankungen sind die Geschlechter unterschiedliche betroffen. Eine generelle Tendenz der Geschlechtsverteilung der betroffenen Personen ist nicht bekannt.</p> |
| 13. Biometrische Planung mit Angabe der statistischen Methodik, einschließlich der Begründung der Fallzahl. Angabe des/der Statistikers/Statistikerin (sofern Beratung durch das Institut für Biometrie der Charité erfolgt, muss eine Unterschrift eingefügt werden) | -- |
| 14. a. Darlegung und ggf. Erläuterung der Ein- und Ausschlusskriterien | <p>Im NARSE werden initial Personen erfasst, die von einer der ausgewählten (ultra-) Seltenen Erkrankungen betroffen sind. Mit der Zeit werden weitere Erkrankungen ergänzt; eine aktuelle Liste wird auf der Homepage www.narse.de zur Verfügung gestellt. Langfristig wird angestrebt alle Seltenen Erkrankungen im Register zu erfassen.</p> |
| b. Studieninformation (wer diese mündlich und schriftlich erteilt und Angabe, wie viel Zeit zwischen Aufklärung und Einwilligung verbleibt (schriftliche Information als Anlage) | <p>Das NARSE nimmt keinen Einfluss auf die jeweilige Zeit zwischen Aufklärung und Einwilligung.</p> |
| c. Einwilligungserklärung (schriftliche Form als Anlage) | siehe Anlage |
| d. Ggf. Information und Einwilligung des gesetzlichen Vertreters (ggf. auch Beschreibung des Verfahrens zur Einrichtung einer gerichtlichen Betreuung) | siehe Anlage |
| 15. Maßnahmen zur Gewinnung von Studienteilnehmern (Aushang?, Zeitungsannoncen? Etc.) | <p>Mehrmalige E-Mails an ausgewählte Expertinnen und Experten (Niedergelassene und Ärztinnen/Ärzte an Universitätsklinik sowie über Patientenselbsthilfegruppen). Ein Präsenztreffen in Q1 2023 mit individueller Einladung ist geplant.</p> <p>Zusätzlich wird eine Webseite mit allen relevanten Informationen eingerichtet: www.narse.de</p> |
| 16. Ggf.: Grund für die Einbeziehung und Darlegung des therapeutischen Nutzens für Personen, die minderjährig und/oder nicht einwilligungsfähig sind. | <p>Viele v.a. genetisch bedingte Seltene Erkrankungen manifestieren sich bereits im Kindesalter. Für einen umfassenden Überblick über die Betroffenen ist es daher wichtig auch minderjährige Personen zu erfassen. Außerdem können auch sie von einer durch das NARSE vermittelten potentiellen Studien- oder Therapieteilnahme profitieren.</p> |
| 17. Beziehung zwischen Studienteilnehmer und Studienarzt/-ärztin (Ist der Studienarzt zugleich der behandelnde Arzt?) | <p>Die behandelnde Ärztin/der behandelnde Arzt informiert die Patientin/den Patienten, holt die Einwilligung ein und gibt die Daten im NARSE ein. In Hinblick auf das NARSE als Registerstudie agiert die behandelnde Ärztin/der behandelnde Arzt als Studienärztin/Studienarzt. Es werden keine interventionellen, sondern lediglich beobachtende Ziele mit dem NARSE verfolgt.</p> |
| 18. Erklärung zur Einbeziehung möglicherweise vom Sponsor abhängiger Personen | -- |

| | |
|--|--|
| | |
| 19. Maßnahmen, die eine Feststellung zulassen, ob ein Studienteilnehmer an mehreren Studien zugleich oder vor Ablauf einer in der vorangegangenen Studie festgelegten Frist teilnimmt. Ist die Teilnahme an mehreren Studien möglich? | Die Teilnahme der Patientinnen und Patienten an mehreren anderen Studien wird vom NARSE nicht beeinflusst. |
| 20. Ggf.: Honorierung bzw. Kostenerstattung der Studienteilnehmer (Höhe, wofür soll gezahlt werden?) | Es findet keine Honorierung oder Kostenerstattung für Dateneingaben statt. |
| 21. Ggf.: Plan für die Weiterbehandlung und medizinische Betreuung der betroffenen Personen nach dem Ende der Studie | Die betroffenen Personen erhalten vor, während und nach der Erfassung im NARSE ihre vorgesehene medizinische Behandlung. |
| 22. Ggf.: Versicherung (Bestätigung der Betriebshaftpflichtversicherung der Charité oder Versicherungsbestätigung und Versicherungsbedingungen, Versicherer, Versicherungsumfang, Versicherungsdauer) | -- |
| 23. Dokumentationsverfahren: - Ggf. Verweis auf CRF-Bögen -Angabe der zu erfassenden Daten - Probenumgang - Aufbewahrung / Archivierung (inkl. Fristen) - Zugang zu den Daten und Proben | - CRF, EDC / erfasste Daten: Liste der Datenelemente siehe Anhang - Proben: es werden im Rahmen des NARSE keine biologischen Proben entnommen - Zugang zu den Daten: getrennte Speicherung von medizinischen und identifizierenden Daten (Beteiligung Treuhandstelle) mit Datenhaltung in Deutschland (kommerzieller Serverbetreiber Fa. Hetzner gGmbH), - browserbasierter Zugang für berechtigte Nutzer:innen (Berechtigungskonzept siehe Anhang), Datennutzung und –weitergabe über Data Access Committee (DAC) (Datenschutzkonzept siehe Anhang) |
| 24. Ggf.: Beschreibung, wie der Gesundheitszustand gesunder betroffener Personen dokumentiert werden soll | -- |
| 25. Ggf.: Methoden, unerwünschte Ereignisse festzustellen, zu dokumentieren und mitzuteilen (wann, von wem und wie ?) | In Bezug auf die Teilnahme am NARSE sind keine unerwünschten Ereignisse zu erwarten (kein Prüfprodukt). Datenschutzvorfälle oder -verstöße werden entsprechend der DSGVO an die zuständige Aufsichtsbehörde gemeldet. |
| 26. Vorgehen zum Schutz der Geheimhaltung der gespeicherten Daten, Dokumente und ggf. Proben, Darlegung der Pseudonymisierung oder Anonymisierung der Daten und Proben von Studienteilnehmern (Initialen und Geburtsdatum als Codierungsschema sind nicht zulässig!) - Beschreibung der Trennung von Krankenakten, Studiendokumentation und Zuordnung der personenbezogenen Daten - Nennung der Zugriffsrechte einschließlich des Zugangs zu Teilnehmeridentifikations- | Medizinische Daten im NARSE werden in pseudonymisierter Form gespeichert. Die Pseudonymisierung erfolgt durch das Mainzliste-Pseudonymisierungstool (Datenschutzkonzept siehe Anhang). Dieses wird von einer vom Registerbetreiber unabhängigen Treuhandstelle betrieben, die für die Pseudonymisierung und die Verwaltung der identifizierenden Daten verantwortlich ist. Das NARSE folgt somit dem Prinzip der informationellen Gewaltenteilung mit einer physikalisch, technisch und organisatorisch getrennten Speicherung von identifizierenden und medizinischen Daten. Eine Re-Identifizierung (De-Pseudonymisierung) kann nur unter Einbindung der Treuhandstelle mithilfe der Mainzliste durchgeführt werden. Während der behandlungsnahen Dateneingabe im NARSE werden identifizierende Daten im Browser angezeigt, vorausgesetzt die Nutzerin/der |

| | |
|--|---|
| <p>listen während und nach der Studiendurchführung</p> <ul style="list-style-type: none"> - Detaillierte Angabe der Verfahren für die Übertragung, Verschlüsselung, Einschränkung der Verarbeitung (Sperrung) und Löschung (einschließlich Angabe der ggf. verwendeten Netzstruktur und verwendete Server). -ggf. Zugang zu identifizierenden Daten für gesetzlich berechnigte Prüfer (Dritte) zur zweckgebundenen Einsichtnahme in die dafür erforderlichen Akten. | <p>Nutzer hat die entsprechende Berechnigung. Die Zusammenführung der Daten erfolgt allerdings erst im Browser, sodass das NARSE zu keinem Zeitpunkt Zugriff auf die identifizierenden Daten bekommt.</p> <p>Das Berechnigungskonzept des NARSE (siehe Anhang) sieht außerdem vor, dass Vertreterkonzept und Vertreter einzelner Standorte nur die Informationen von Patientinnen und Patienten des eigenen Standorts sehen können. Eine Weitergabe von medizinischen Daten nach Abstimmung im Vertrauensgremium erfolgt nur in anonymisierter oder pseudonymisierter Form; identifizierende Daten werden nicht weitergegeben.</p> <p>Die Einbeziehung von Ärztinnen und Ärzten anderer Standorte für bspw. eine Fallbesprechung oder die Kommunikation der Existenz anderer Patientinnen und Patienten erfolgt auf der Basis des Opt-Ins in der Einwilligungserklärung.</p> <p>Den Verantwortlichen des NARSE ist bewusst, dass De-Identifizierung und Pseudonymisierung nicht immer zu einer "absoluten" oder "faktischen Anonymisierung" führen, sondern regelmäßig nur eine "formale Anonymisierung" erreichen. Daher finden in der Regel keine Datenherausgaben statt, sondern nur explorative Auswertungen im System. Auch aggregierte Ergebnisse werden vor Herausgabe auf hinreichende k-Anonymität geprüft.</p> <p>Beim Serverbetreiber (Auftragsverarbeiter) Hetzner gGmbH werden die Daten verschlüsselt gespeichert ("Schutz vor dem Dienstleister").</p> |
| <p>27. Erklärung zur Einhaltung des Datenschutzes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zusicherung, dass alle über den Studienteilnehmer erhobenen und gespeicherten Daten vertraulich (Datengeheimnis und ärztliche Schweigepflicht) behandelt werden. - Zusicherung, dass die identifizierenden Daten nur dem <ul style="list-style-type: none"> Studienleiter oder von ihm beauftragten Mitarbeitern zugänglich sind. - Angabe der Maßnahmen zur Sicherstellung der Vertraulichkeit - Maßnahmen zur datenschutzgerechten Übermittlung von Daten, die für Dritte keinen Personenbezug herstellen lassen. - Angaben zu Auskunfts-, Widerrufs-, Berichtigung- und Löschmöglichkeiten, - Maßnahmen zur Sicherstellung der Rechte der Teilnehmer. - Falls Übermittlungen ins Nicht-EU-Ausland vorgesehen sind: Maßnahmen zur Einhaltung des Datenschutzes (z.B. Vorliegen eines Angemessenheitsbeschlusses der EU-Kommission oder explizite Einwilligung der Studienteilnehmer in solche Übermittlungen | <p>Die Vorschriften der ärztlichen Schweigepflicht und des Datenschutzes, insbesondere der Datenschutzgrundverordnung (DSGVO), werden im NARSE eingehalten. Alle genannten Personen unterliegen der Schweigepflicht bzw. dem Datenschutzrecht und sind verpflichtet, Daten vertraulich zu behandeln. Die identifizierenden Daten der Teilnehmerinnen und Teilnehmer werden von einer unabhängigen Treuhandstelle gespeichert und verwaltet, die dem Registerbetreiber gegenüber nicht weisungsgebunden ist. Während der behandlungsnahen Dateneingabe im NARSE, üblicherweise durch die behandelnde Ärztin/dem behandelnden Arzt, werden bei Vorliegen der entsprechenden Berechnigung die identifizierenden Daten im Browser angezeigt. Außerhalb des Behandlungszusammenhangs kann ohne Einbindung der Treuhandstelle keine Zuordnung von medizinischen Daten zu bestimmten Personen getroffen werden.</p> <p>Wie im Datenschutzkonzept (siehe Anhang) beschrieben werden die erforderlichen technischen und organisatorischen Maßnahmen zur Gewährleistung der Sicherheit, des Schutzes und der Vertraulichkeit der im Register erfassten Daten getroffen.</p> |
| <p>28. Namen und Anschriften der Einrichtungen, die als Studienzentrum oder Studienlabor in die Studie eingebunden sind, sowie der Studienleiter und der Studienärzte</p> <ul style="list-style-type: none"> - Angabe beteiligter externer Dienstleister mit Angabe der Datenzugriffsmöglichkeit | <p>Registerbetreiber: BIH at Charité Charité – Universitätsmedizin Berlin Anna-Louisa-Karsch-Str. 2 10178 Berlin E-Mail: kontakt@narse.de</p> <p>Treuhandstelle:</p> <p>Serverbetreiber: kommerzieller zu beauftragender Server-Host (z.B. Hetzner)</p> |

| | |
|---|--|
| | <p>Übersicht der aktuelle teilnehmenden Einrichtungen: www.narse.de</p> <p>Studienarzt der Charité: Prof. Peter Kühnen Direktor der Klinik für pädiatrische Endokrinologie Augustenburger Platz 1 13353 Berlin</p> |
| <p>29. Angaben zur Eignung der Prüfstelle, insbesondere zur Angemessenheit der dort vorhandenen Mittel und Einrichtungen sowie des zur Durchführung der klinischen Prüfung zur Verfügung stehenden Personals und zu Erfahrungen in der Durchführung ähnlicher Studien</p> | <p>--</p> |
| <p>30. Vereinbarung über den Zugang des Prüfers/ Hauptprüfers/Leiters der klinischen Prüfung, zu den Daten und den Grundsätzen über die Publikation. - Publikationen in einer Form, die keinen Rückschluss auf die Person zulässt.</p> | <p>--</p> |
| <p>31. Angaben zur Finanzierung der Studie: Finanzierungsquelle (Name und Sitz) und Höhe der Förderung in €. -ggf. Angabe der Kostenstelle zur ILV Abrechnung der Gebühr</p> | <p>Finanzierung der initialen Entwicklung des NARSE in Höhe von 14.500,- Euro erfolgte durch die Eva Luise und Horst Köhler Stiftung für Menschen mit Seltenen Erkrankungen Simrockstr.4, 51113 Bonn.</p> <p>Ab dem 1. April 2023 hat das BIH neben dem Betrieb auch die Förderung des NARSE übernommen. In der Anfangsphase werden die jährlichen Sachmittelkosten mit ca. 50.000 Euro (inklusive Servermiete und Dienstleistungen der UTHS Dresden) veranschlagt. Es wird initial ein Wissenschaftlicher Mitarbeiter mit Dokumentationserfahrung für die Betreuung freigestellt. Es wird das BIH-Vorhaben CORD25 belastet (BIH IA B3020250). Die Steuerung des Aufbaus wird bis September 2025 durch das Innovationsfondsvorhaben FAIR4Rare begleitet (IVF VSF FKZ 01VSF22026; BIH IA B8000231; Fördervolumen 1,4 Mio. Euro). [https://innovationsfonds.g-ba.de/projekte/versorgungsforschung/fair4rare-begleitende-evaluation-des-aufbauprozesses-eines-offenen-nationalen-registers-fuer-seltene-erkrankungen-narse.536]</p> |



Nationales Register
für Seltene Erkrankungen



Berlin, 29. Mai 2023

Wir bedanken uns seitens des Nationalen Registers für Seltene Erkrankungen (NARSE) im BIH für die Beratung durch die Ethikkommission der Charité zur Durchführung unseres medizinisch-wissenschaftlichen Vorhabens.

Beste Gesundheit