



Stellungnahme der Bundesärztekammer

zum
Konsultationspapier der Europäischen Kommission
zur Bewertung der „Clinical Trials Directive“ 2001/20/EC

vom 09. Oktober 2009

Berlin, 28.01.2010

Korrespondenzadresse:

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Vorbemerkung

Diese Stellungnahme befasst sich mit dem Papier „*Assessment of the functioning of the „Clinical Trials Directive“ 2001/20/EC* vom 09.10.2009 (im Folgenden EU-Konsultationspapier). Sie orientiert sich an dessen *Key issues* und der Reihenfolge der entsprechenden Fragen.

Ausgangslage

Wie im Abschnitt 2.5 des o. g. Konsultationspapiers festgestellt, hat die Richtlinie 2001/20/EC zu „*important improvements in safety and ethical soundness of clinical trials in the EU, as well as in the reliability of clinical trials data*“ geführt. Befürchtungen, die Einführung der Richtlinie 2001/20/EC könne mit einem signifikanten Rückgang der Attraktivität patientenorientierter Forschung in der EU und einem Rückgang der Entwicklung neuer Therapieansätze und Arzneimittel einhergehen, wurden mit dem ICREL-Report widerlegt: Obwohl die Durchführung von Klinischen Studien aufwendiger und kostensiver geworden sei, wurde lediglich in einem Mitgliedstaat der EU eine Verminderung der Forschungsaktivität festgestellt.

Die Kommission der Europäischen Gemeinschaften hat über vermutete Mängel bei der Umsetzung der Richtlinie 2001/20/EC durch die Mitgliedstaaten (wie z. B. abweichende Auslegungen der einschlägigen Rechtsakte und belastende Verfahren für multizentrische Klinische Prüfungen in verschiedenen Mitgliedsstaaten) berichtet. In der Konsequenz soll eine umfassende Prüfung und ggf. Novellierung der Richtlinie erfolgen. In diesem Rahmen werden seitens der Kommission Empfehlungen für Verbesserungen erbeten. Eine Novellierung der Richtlinie könnte ggf. Auswirkungen auf die Arbeitsweise der Ethik-Kommissionen haben und strukturelle Veränderungen des Bewertungsverfahrens für Klinische Prüfungen bewirken.

Das EU-Konsultationspapier wurde von der Abteilung „Konsumgüter – Arzneimittel“ des Generaldirektorats „Unternehmen und Industrie“ der EU-Kommission vorgelegt. Aus Sicht der Bundesärztekammer ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass etwa aus Sachgründen und zur Verhütung von Missverständnissen eine Mitbeteiligung der Ressorts „Wissenschaft und Forschung“ oder „Gesundheit“ wünschenswert gewesen wäre.

Zur Erstellung des Konsultationspapiers wurde der ICREL-Report herangezogen (<http://www.efgcp.be/icrel/report>), der auf Daten einer Fragebogenerhebung beruht. Da jedoch lediglich ca. 9 % der 708 angeschriebenen europäischen Ethik-Kommissionen den Fragebogen beantwortet haben, ist fragwürdig, ob die Datengrundlage des Berichts für die Begründung allgemeiner Schlussfolgerungen ausreichend ist.

Grundsätzlich ist auch zu beachten, dass erhebliche Unterschiede zwischen den Systemen der gesundheitlichen Versorgung der einzelnen Mitgliedstaaten der Europäischen Union bestehen. Da auf diesem Gebiet derzeit keine Harmonisierung angestrebt wird, erscheint eine Begründung für eine Ausweitung der Harmonisierung der ethischen Standards bei Klinischen Prüfungen wenig offensichtlich. Etwaige Harmonisierungen hinsichtlich der Verfahrensweisen der Ethik-Kommissionen bei der Beratung klinischer Studien bedürfen zwingend der Einbettung in den nationalen Rechts- und Werterahmen. Vor dem Hintergrund der in den verschiedenen EU-Mitgliedstaaten bestehenden gesetzlichen Unterschiede im Umgang z. B. mit der Prüfung bei Minderjährigen und Nicht-Einwilligungsfähigen sowie in datenschutz- und berufsrechtlichen Bestimmungen wäre es aus Sicht der Bundesärztekammer weder sinnvoll noch geboten, die bisherige Richtlinie 2001/20/EC in Form einer Verordnung zu erlassen.

Antworten auf die Fragen der Europäischen Kommission

Clinical Trials in the EU

1. **Consultation item n°1:** Can you give examples for an improved protection? Are you aware of studies/data showing the benefits of Clinical Trials Directive?

Die Umsetzung der Richtlinie 2001/20/EC in nationales Recht ging in Deutschland mit einem verbesserten Schutz der Studienteilnehmer einher. Grundsätzlich konnten mit Einführung der Richtlinie 2001/20/EC die ethischen Grundvoraussetzungen bei Durchführung klinischer Arzneimittelprüfungen eindeutig verbessert werden. So ist für Klinische Studien mit Arzneimitteln, die bereits zugelassen sind und im Rahmen ihrer Zulassung geprüft werden sollen (frühere Therapieoptimierungsstudien), nunmehr der gleiche Sicherheitsstandard vorzusehen wie für Klinische Studien mit nicht zugelassenen Arzneimitteln. Darüber hinaus hat das parallele Bewertungsverfahren mit differenzierten Prüfaufträgen für die zuständige Behörde sowie für die Ethik-Kommission zu einem verbesserten Patientenschutz geführt. Zudem wurden durch die gesetzliche Verankerung definierter Versagungsgründe und die Möglichkeit des Widerrufs einer zustimmenden Bewertung der zuständigen Behörde und der Ethik-Kommission allgemeingültige Qualitätsstandards festgeschrieben.

Multiple and divergent assessments of clinical trials

2. **Consultation item n°5:** Can you give indications/quantifications/examples for the impact of each option? Which option is preferable? What practical/legal aspects would need to be considered in further detail?

Zu 3.4.1.

Das Prinzip des *one-stop shop* als Verfahrensweise für die Ethik-Kommission ist vor dem Hintergrund unserer Ausführungen zur Ausgangslage (vgl. „Ausgangslage“, letzter Abschnitt) zu betrachten. Auf Grund der in den einzelnen EU-Mitgliedstaaten stark divergierenden nationalen Gesetzes- und Regelwerke sowie auf Grund der Unterschiede zwischen den Systemen der Gesundheitsversorgung in den Mitgliedstaaten erscheint das *one-stop shop* nicht als eine geeignete Verfahrensweise der Ethik-Kommissionen. Zudem sind die Entscheidungsspielräume der Ethik-Kommissionen eng mit nationalen Rechtsunterschieden verknüpft, z. B. in Bezug auf Studien mit

Minderjährigen oder Nicht-Einwilligungsfähigen sowie in Bezug auf Fragen des Datenschutzes und des Berufsrechts.

Zu 3.4.2.

Eine stärkere internationale Vernetzung und Harmonisierung der Ethik-Kommissionen der verschiedenen EU-Mitgliedstaaten auf der Arbeitsebene ist grundsätzlich sinnvoll. In diesem Zusammenhang muss jedoch einschränkend darauf hingewiesen werden, dass die Verfahrensweisen und Entscheidungen der Ethik-Kommissionen in den einzelnen Mitgliedstaaten aus den in der Ausgangslage genannten Gründen davon unbenommen bleiben müssen und weiterhin ein Votum pro Mitgliedstaat erforderlich ist. Es kann hier somit nur ein Austausch im Sinne einer internationalen Netzwerkbildung vorangetrieben werden, der den ethischen Diskurs positiv beeinflussen würde.

Zu 3.4.3.

Die Forderung einer klareren Trennung zwischen den Aufgaben der zuständigen Behörden und den Ethik-Kommissionen wird grundsätzlich als sinnvoll erachtet. Eine zufriedenstellende Differenzierung der Aufgabenbereiche von Ethik-Kommission/en und zuständiger Behörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte/Paul-Ehrlich-Institut) wurde in Deutschland v. a. im Bereich der klinischen Prüfung von Arzneimitteln durch die 12. und insbesondere die 15. AMG-Novelle erreicht.

Ein gewisser Grad sich überschneidender Zuständigkeitsbereiche der verschiedenen Stellen, die in die Bewertung von Anträgen auf klinische Prüfungen involviert sind, kann zu einer Verbesserung des Patientenschutzes beitragen. Die zuständige Behörde nimmt eine Bewertung in Bezug auf die konkreten Konsequenzen der Applikation der Prüfmedikation vor. Die interdisziplinär besetzte Ethik-Kommission prüft das Nutzen-Risiko-Verhältnis eines Studienansatzes darüber hinaus aus Sicht der Studienteilnehmer unter Berücksichtigung von Komorbiditäten, möglichen Therapiealternativen sowie im Kontext der entsprechenden klinischen Situation. Dadurch können Ethik-Kommission und zuständige Behörde unter Berücksichtigung ihres jeweiligen Prüfauftrags ggf. zu einer anderen Einschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses gelangen.

Dazu sei ein Beispiel aufgeführt: Im Rahmen einer multinationalen Studie sollte die Wirkung eines neuartigen Antikoagulans bei Vorhofflimmern mit der Wirkung von Warfarin bei mit Phenprocoumon vorbehandelten Patienten verglichen werden. Der Wechsel der Vergleichsgruppe auf das in Deutschland für die zu untersuchende Indikation zugelassene Warfarin wurde durch die zuständige Behörde nicht beanstandet. Die zuständige Ethik-Kommission jedoch riet zum Vergleich mit Phenprocoumon, denn der Wechsel auf ein in Deutschland nicht geläufiges Arzneimittel mit anderen klinischen Halbwertszeiten und anderem Interaktionsprofil hätte in der ärztlichen Routine ggf. ein unnötiges Risiko für die Patienten bedeutet. Dieses Beispiel demonstriert, in welcher Weise die Prüfung eines Studienaspekts durch Stellen mit unterschiedlicher Expertise dem Schutz der Studienteilnehmer dienen kann.

Inconsistent implementation of the Clinical Trials Directive

3. **Consultation item n°6:** Is this an accurate description of the situation? Can you give other examples?

Die Darstellung der Situation ist zutreffend, insbesondere im Hinblick auf bestehende Unklarheiten bei der Umsetzung der Vorgaben für die Mitteilung wesentlicher Änderungen des Prüfprotokolls sowie mutmaßlicher schwerwiegender unerwarteter Nebenwirkungen (*Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions*, SUSARs).

Zu 4.1.1.

Die tatsächliche Validität der im ICREL-Bericht genannten Anzahl von Meldungen muss in Anbetracht der an der Erhebung schließlich Beteiligten kritisch betrachtet werden. Den Ethik-Kommissionen wird eine große Zahl sogenannter „wesentlicher Änderungen“ („substantial amendments“) gemeldet, die jedoch nicht zweifelsfrei als wesentlich betrachtet werden können. Deshalb wäre eine Präzisierung des Begriffs „substantial amendment“ dringend anzuraten. Misslich ist, dass bereits untergesetzlich festgeschriebene Abgrenzungskriterien von Sponsoren nur unzureichend umgesetzt werden. So wird etwa die sehr häufig auftretende nachträgliche Meldung von Prüfzentren an die Ethik-Kommissionen fast ausschließlich als wesentlich („*substantial*“) eingestuft. Es wäre daher sinnvoll, für Sponsoren eine verpflichtende Regelung zu treffen, die aus der Planung einer klinischen Prüfung resultierende erforderliche

Anzahl von Prüfzentren bereits bei der initialen Antragsstellung zu berücksichtigen und somit die Nachmeldung von Prüfern und Prüfzentren deutlich zu dezimieren.

Zu 4.1.2.

Obwohl in der CTD sowie in deren nationalen Umsetzungen klar definierte Mitteilungspflichten für Verdachtsfälle unerwarteter schwerwiegender **Nebenwirkungen** (SUSARs) festgelegt ist, erhalten Ethik-Kommissionen in Deutschland derzeit eine Flut von **Ereignis**mitteilungen zu Prüfpräparaten einzelner klinischer Prüfungen. Gemäß Art. 16 der Richtlinie 2001/20/EC erreichen aber mitteilungspflichtige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zunächst ausschließlich den Sponsor. Entscheidet dieser, dass es sich um ein unerwartetes Ereignis handelt, für das sich zudem ein kausaler Zusammenhang mit dem Prüfpräparat herstellen lässt, muss dieses gemäß Art. 17 der Richtlinie 2001/20/EC den Ethik-Kommissionen mitgeteilt werden. Die Praxis zeigt aber, dass die mitgeteilten Vorkommnisse in den meisten Fällen insbesondere nicht unerwartet sind und/oder nicht schwerwiegend, oder keine vermutete Wirkung der Prüfpräparate darstellen. Häufig beziehen sich diese Mitteilungen zudem nicht auf Studien, für die die jeweilige Ethik-Kommission eine Bewertung abgegeben hat. Darüber hinaus erreichen Ethik-Kommissionen mittlerweile anonyme Mitteilungen aus Spontanerfassungssystemen. Begründet wird diese Vorgehensweise seitens der Sponsoren u. a. mit der Mitteilungspraxis anderer Staaten.

Die aktuelle Praxis der Mitteilung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in klinischen Prüfungen gewährleistet in keinem Fall einen erhöhten Patientenschutz und bedarf daher einer umfassenden Überarbeitung. Zielführend wäre, Ethik-Kommissionen grundsätzlich keine Einzelfallmitteilungen in Form von Verdachtsfällen unerwarteter schwerwiegender Ereignisse zu übermitteln, sondern vielmehr ausschließlich jährliche Sicherheitsberichte zu übersenden. Darüber hinaus muss der zuständigen Ethik-Kommission unbenommen sein, im Rahmen der Bewertung eine regelhafte Zusendung weiterer Sicherheitsmitteilungen zu fordern. In der Folge sollten SUSARs zu Prüfpräparaten nur an eine zentrale Behörde gemeldet und von dieser fortlaufend überprüft werden.

Zu 4.1.3.

Die Definition für „non-interventional trial“ in der Richtlinie 2001/20/EC wie auch die nationale Umsetzung in § 4 Abs. 23 des Arzneimittelgesetzes (AMG) erlaubt im Beratungsprozess durch Ethik-Kommissionen einen gewissen Auslegungsspielraum. Dieser entsteht, wenn Protokolle klinischer Prüfungen sowie die entsprechenden Probandeninformationen nicht eindeutig das rein epidemiologische Ziel der geplanten Untersuchungen abbilden. Zudem muss in manchen Fällen bezweifelt werden, ob die zu beobachtenden diagnostischen Untersuchungen tatsächlich der anerkannten ärztlichen Praxis entsprechen. Ob es sich dabei aber tatsächlich um zahlenmäßig relevante Fälle handelt, bleibt zu belegen.

4. **Consultation item n°7:** Is this an accurate description? Can you quantify the impacts? Are there other examples for consequences?

Eine wenig eindeutige und richtlinienferne Mitteilungsstrategie von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie von Verdachtsfällen unerwarteter schwerwiegender Nebenwirkungen an Ethik-Kommissionen führt nicht zu einem verstärkten Patientenschutz. SUSARs zu einem Prüfpräparat sollten daher nur an eine zentrale Behörde gemeldet und von dieser fortlaufend überprüft werden. Ethik-Kommissionen sollten regelhaft keine Einzelberichte aus klinischen Studien erhalten, sondern es sollten ihnen nur jährliche Sicherheitsberichte vorgelegt werden (vgl. Antwort zu 4.1.2). Hier von unbenommen können aber im Einzelfall in Abhängigkeit vom Entwicklungsstand eines Prüfpräparates, von der Komplexität der Studie, der Schwere der Erkrankung oder der einzuschließenden Patientengruppe studienspezifisch engmaschige Informationen eingefordert werden.

Eine Eingrenzung des Anwendungsbereichs der Richtlinie 2001/20/EC dergestalt, dass diese für sogenannte akademische oder nicht-industriell initiierte Studien nicht anzuwenden ist, erscheint aus Gründen des Patientenschutzes und im Hinblick auf die Qualität der in Studien gewonnenen Daten nicht sachgerecht. Eine Kostensteigerung für sogenannte akademische oder nicht-industriell initiierte Studien, die mit einer verbesserten Einhaltung ethischer Standards einhergeht, dient letztlich einer Verbesserung des Patientenschutzes.

5. **Consultation item n°8:** Can you give indications/quantifications/examples for the impact of each option? Which option is preferable? What practical/legal aspects would need to be considered in further detail? In particular, are the divergent applications really a consequence of transposing national laws, or rather their concrete application on a case-by-case basis?

Die Verfahrensweise bei der Bewertung klinischer Prüfungen durch Ethik-Kommissionen wurde in Deutschland im Kontext der Erfahrungen mit der am 06.08.2004 in Kraft getretenen 12. Novelle des AMG evaluiert, insbesondere im Hinblick auf das mit der Novelle eingeführte Verfahren der Beteiligung von Ethik-Kommissionen bei klinischen Arzneimittelprüfungen. Die Ergebnisse für den Zeitraum bis zum 31. Dezember 2006 fasst der Bericht der Bundesregierung zu Erfahrungen mit dem Verfahren der Beteiligung von Ethik-Kommissionen bei klinischen Prüfungen zusammen (BT-Drs. 16/7703). Dem Bericht zufolge haben sich die eingeführten Neuregelungen einschließlich des neu eingeführten Verfahrens zur Beratung multizentrischer klinischer Prüfungen durch Ethik-Kommissionen bewährt, grundsätzliche Probleme für die ordnungsgemäße Durchführung klinischer Prüfungen seien nicht aufgezeigt worden.

Handlungsbedarf wurde im o. g. Bericht im Hinblick auf das Verfahren bei der Überwachung und bei der Handhabung von SUSAR-Mitteilungen (gemäß § 13 GCP-V) beschrieben sowie beim Verfahren von nachträglichen Änderungen gemäß § 10 Abs. 1 GCP-V.

Insgesamt sieht die Bundesregierung keinen Bedarf für strukturelle Änderungen des Verfahrens im Arzneimittelgesetz und in der GCP-V. Das Einhalten bereits vorliegender zentraler Verfahrensanweisungen und mehr Transparenz bei der Entscheidungsfindung trage schon zu Verfahrensvereinfachungen in den vorgetragenen Problembereichen bei. Angesichts dessen wäre aus Sicht der Bundesärztekammer der Erlass der Richtlinie 2001/20/EC in Form einer Verordnung nicht angezeigt (vgl. „Ausgangslage“, letzter Abschnitt).

Regulatory framework not always adapted to the practical requirements

6. **Consultation item n°9 – n°13:** Can you give examples for an insufficient risk-differentiation? How should this be addressed? – Do you agree with this description? Can you give other examples? – Can a revision of guidelines address this problem in a satisfactory way? Which guidelines would need revision, and in what sense, in order to address this problem? – In what areas would an amendment of the Clinical Trials Directive be required in order to address the issue? If this was addressed, can the impacts be described and quantified? – Would you agree to this option and if so what would be the impact?

Prinzipiell ist anzumerken, dass auf die Einhaltung der Anforderungen der Guten Klinischen Praxis (Good Clinical Practice, GCP) dringend zu achten ist. Dies gilt für Forschung, die durch industrielle Geldgeber finanziert ist, ebenso wie für Forschung akademischer Sponsoren, auch da ein hoher Anteil der letzteren wenigstens teilweise durch industrielle Geldgeber finanziert wird. Die Anforderungen der GCP dienen der Wahrung ethischer Prinzipien in klinischen Studien insbesondere im Hinblick auf die Qualität der durch sie gewonnenen Daten sowie in Bezug auf den Schutz der Studienteilnehmer. Raum für Ausnahmen besteht nach Auffassung der Bundesärztekammer in diesen Bereichen nicht.

Ggf. wären, wie bereits zu Punkt 4.1.1 ausgeführt, eine Präzisierung des Begriffs „substantial amendment“ und eine Verdeutlichung der Vorgabe eines regelmäßigen Reports über SUSARs an die Ethik-Kommissionen (vgl. 4.1.2) in Betracht zu ziehen. Diesbezüglich wäre auch eine klarere Abgrenzung der Aufgaben der zuständigen Behörde/n und der Ethik-Kommission sinnvoll (vgl. 3.4.3).

Adaptation to peculiarities in trial participants and trial design

7. **Consultation item n°14:** In terms of clinical trials regulation, what options could be considered in order to promote clinical research for paediatric medicines, while safeguarding the safety of the clinical trial participants?

Wie im „*Bericht der Bundesregierung zu Erfahrungen mit der Erprobung von Arzneimitteln an Minderjährigen nach Inkrafttreten des Zwölften Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes* (BT-Drs. 16/14131)“ beschrieben, bedarf die Durchführung klinischer Prüfungen an Minderjährigen der strengen Einhaltung der Erfordernisse der GCP-V zum Schutz der Studienteilnehmer. Die geringe Menge der Arzneimittel, die für die Verwendung bei Minderjährigen zugelassen ist und der damit einherge-

hende häufige Einsatz von Arzneimitteln im Off-Label-Use weisen jedoch auf die Notwendigkeit vermehrter klinischer Prüfungen an Minderjährigen hin.

In diesem Zusammenhang ist der Hinweis wichtig, dass die in Deutschland mit der 12. AMG-Novelle eingeführten Neuregelungen, mit denen u. a. gefordert wird, dass die klinische Prüfung mit möglichst wenig Belastungen und anderen vorhersehbaren Risiken verbunden werden darf (§ 40 Abs. 4 Nr. 4 AMG), nicht, wie von manchen Stellen befürchtet, zu einer Verringerung der mit minderjährigen Teilnehmern durchgeführten Studien geführt haben.

Kampagnen in der Öffentlichkeit könnten das Verständnis verstärken, dass klinische Studien für eine Verbesserung der Arzneimitteltherapie unkontrollierten individuellen Heilversuchen überlegen sind und dadurch zu einer größeren Akzeptanz für die Teilnahme Minderjähriger an klinischen Studien beitragen. Der größtmögliche Schutz der Teilnehmer an klinischen Prüfungen kann zu einer verbesserten Akzeptanz der Studien beitragen. Berichte über Abbrüche laufender klinischer Prüfungen an Minderjährigen sind nach o. g. Bericht in Deutschland äußerst selten, was den hohen Schutz von minderjährigen Teilnehmern in klinischen Prüfungen unterstreicht.

Laut o. g. Bericht der Bundesregierung hat die Einführung einer zuständigen, federführenden Ethik-Kommission das Antrags- und Bewertungsverfahren deutlich erleichtert und beschleunigt. Weitere Erleichterungen der Durchführung von klinischen Studien mit Minderjährigen, etwa im Sinne einer Verfahrensvereinheitlichung, könnten im Rahmen der bestehenden Regelungen erfolgen.

8. **Consultation item n°15:** Should this issue be addressed? What ways have been found in order to reconcile patient's rights and the peculiarities of emergency clinical trials? Which approach is favourable in view of past experience?

Die Entscheidung über die Durchführung von klinischen Studien an Notfallpatienten hat nach jeweils geltendem nationalem Recht der EU-Mitgliedstaaten zu erfolgen. Die Möglichkeit eines sogenannten „waiver“ für die Einholung der Einwilligung nach Aufklärung sollte dann nicht bestehen, wenn dies bedeuten würde, dass die sonst geltenden ethischen Bestimmungen unterlaufen werden. Insbesondere erscheint eine generelle Freistellung vom Erfordernis der Einwilligung durch die Ethik-

Kommission („*waiver of the need to obtain informed consent*“) nicht sachgerecht. Unter einer solchen Regelung wäre der einzelne Patient nicht ausreichend geschützt.