

**Gemeinsame Stellungnahme
im Nachgang zur BMG-Besprechung am 29. 01. 2008 in Bonn zu
„Nicht-kommerziellen klinischen Prüfungen“**

Vorbemerkung

1. Hinsichtlich der Patientensicherheit und Studienqualität sollten keine Unterschiede zwischen kommerziellen und nicht-kommerziellen klinischen Prüfungen zugelassen werden – dies steht auch in voller Übereinstimmung mit der einheitlichen Auffassung bei der EMEA-Konferenz vom Oktober 2007. Dies bedingt jedoch, dass sich die Diskussion möglicher und sinnvoller Erleichterungen nicht allein auf solche Gesichtspunkte beschränken kann, die ausschließlich nicht-kommerzielle klinische Prüfungen betreffen. Auch wenn der vordringliche Anlass, über Erleichterungen nachzudenken, auf der Seite der nicht-kommerziellen Studien gegeben ist, weil hier insbesondere die finanziellen Mittel besonders knapp sind, sollten substantielle Änderungsvorschläge nicht unter der Einschränkung stehen, sie dürften nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn sie allein nicht-kommerziellen Prüfungen zugute kommen können.
2. Die EMEA-Konferenz hat deutlich werden lassen, dass in den Mitgliedsländern und in den mit klinischen Prüfungen befassten Gruppen vielfältiger Bedarf für Änderungen, Präzisierungen, Vereinheitlichungen in den Richtlinien, den Guidelines, bzw. den nationalen Regeln und Verfahrensweisen gesehen wird. Entscheidungen sind hier auch auf europäischer Ebene zu treffen. Das BMG wird gebeten, sich in enger Abstimmung mit den betroffenen Gruppen für eine zügige Harmonisierung und Entscheidungsfindung auf der europäischen Ebene einzusetzen. Unabhängig davon sind auf deutscher Ebene Schritte und Entscheidungen möglich, die weder die Patientensicherheit noch die Qualität gefährden. Bei der BMG-Besprechung am 29.01.2008 wurden viele der Probleme, die beim Workshop des GFR Ende Dezember 2006 identifiziert und auch bereits bei der Vorbesprechung zur EMEA-Konferenz am 29.08.2007 besprochen wurden, erneut thematisiert. Die wesentlichen Punkte sollen mit der vorliegenden Stellungnahme unterstrichen werden.
3. Erläuterungen zu den nachfolgend aufgeführten Regelungssachverhalten sowie weitere Punkte, die am 29. 01. 2008 nicht thematisiert werden konnten bzw. nur am Rande angesprochen wurden, die aber Problemfelder aus Sicht der Wissenschaft darstellen und daher im Rahmen der Novellierung des AMG bzw. der GCP-Verordnung berücksichtigt werden sollten, wird Ihnen die Geschäftsstelle des KKS Netzwerkes gerne zur Verfügung stellen. In den Erläuterungen findet sich auch der über AMG und GCP-V hinausgehende Regelungsbedarf für nicht-kommerzielle Studien sowie diejenigen Aspekte, die ebenfalls in einem längeren Entscheidungsprozess auf europäischer Ebene geklärt werden müssen.

Stellungnahme zu Regelungssachverhalten auf deutscher Ebene

1. Definitionen

1.1. Non-Commercial Clinical Trial

Eine auf EU-Ebene wünschenswerte und in der „Draft Guidance on specific modalities for non-commercial clinical trials“ angestrebte Definition scheint derzeit auf europäischer Ebene nicht durchsetzbar zu sein. Wenn man auf nationaler Ebene über Erleichterungen nachdenkt, ist eine Definition bzw. ein Kriterienkatalog zur Kennzeichnung nicht-kommerzieller klinischer Studien sinnvoll. Ohne einer möglichen Definition auf europäischer Ebene vorzugreifen, könnte in Deutschland ein Kriterienkatalog zur Kennzeichnung nicht-kommerzieller klinischer Studien zwischen BMG und BMBF unter Beratung der Wissenschaft und der Bundesoberbehörde (BOB) erarbeitet werden. Dabei sollte an die Ergebnisse im GFR-Workshop angeknüpft werden. Eine derartige Vereinbarung von Kriterien verpflichtet den Sponsor – sofern er eine Kennzeichnung als nicht-kommerzielle Studie anstrebt – zu detaillierten Angaben, um die Erfüllung der Kriterien zu belegen. Die BOB oder die Ethikkommission bestätigen die Erfüllung bzw. Nicht-Erfüllung der Kriterien im Rahmen des Genehmigungsprozesses. Erfahrungen mit einem derartigen Verfahren könnten auch in die Diskussionen und die Entscheidungsfindung auf europäischer Ebene eingehen. Zudem würde es eine Erleichterung für die Institutionen – wie einige Ethikkommissionen – bedeuten, die z.B. eine Gebührenbefreiung einräumen.

1.2. Nicht-interventionelle Studien

Um Rechtssicherheit bei der Durchführung klinischer Studien zu gewährleisten, ist eine bundesweit einheitliche Definition für nicht-interventionelle Studien notwendig. Auswertungen innerhalb der klinischen Praxis, wie der Einsatz von Patientenfragebögen oder zusätzliche Messungen an für diagnostische Zwecke gewonnenem Material aus der klinischen Versorgung, sollten nicht als Intervention gewertet werden.

2. Gebühren

Prinzipiell ist eine Gebührenbefreiung für nicht-kommerzielle klinische Prüfungen in Bezug auf Prüfungen durch die BOB, EK und Landesbehörden auf nationaler Ebene anzustreben. Sofern dies nicht möglich ist, sollte eine Harmonisierung erreicht werden, um Studien besser kalkulieren zu können.

3. Definition der Rolle des Prüfers, Hauptprüfers und Leiters der klinischen Prüfung

Es wird vorgeschlagen, das Konzept eines verantwortlichen Arztes pro Prüfstelle bei mono- und multizentrischen klinischen Prüfungen konsequent zu verfolgen und dies bei der Definition, aber auch den entsprechenden Stellen in AMG bzw. GCP-V klarzustellen, um unnötigen administrativen Aufwand zu verringern.

4. Prüfung der Eignung / Meldung von Prüfer und Hauptprüfer

Zur Eindämmung eines übergroßen Aufwandes bei der Meldung und Genehmigung von Prüfern ist vorgeschlagen, je Prüfstelle nur einen Hauptprüfer und ggf. einen Stellvertreter der zuständigen Ethikkommission sowie der Landesbehörde im Rahmen der Meldung nach § 67 AMG zu melden. Der Hauptprüfer kann in seiner Prüfstelle von einem von ihm eingewiesenen Prüfungsteam unterstützt werden. Zur Gewährleistung einer verbesserten Patientenrekrutierung bei klinischen Prüfungen (auch weil Rekrutierung und Patientenaufklärung oftmals nicht zu trennen sind) sind ärztliche Mitglieder des Prüfteams insbesondere auch für die Patientenaufklärung zu befähigen, so wie dies auch in der Richtlinie 2001/20/EG vorgesehen ist. Der Hauptprüfer trägt die Verantwortung dafür, dass nur im Detail eingewiesene und intern gelistete Ärzte Patienten rekrutieren und aufklären.

Um den administrativen Einwand zu minimieren, wäre es zudem sinnvoll, bundesweit bei den jeweiligen EK Register zu etablieren, in denen die aktualisierten Qualifikationsnachweise der in Studien tätigen Hauptprüfer vor Ort hinterlegt sind.

5. Vereinfachte Nachmeldung von Prüfstellen bei Studien zu seltenen Erkrankungen

Zur Erleichterung der Einbindung von Patienten in Studien zu seltenen Erkrankungen, sollte eine nachträgliche Meldung eines Studienzentrums auch ohne vorherige zustimmende Bewertung der Prüfstelle durch die zuständige Ethikkommission in Verantwortung des Studienleiters möglich sein, wenn der Beginn der medizinischen Behandlung keinen Aufschub bis zum Vorliegen der zustimmenden Bewertung der EK erlaubt. Die nachträglich eingeholte zustimmende Bewertung der EK kann die Aufnahme der Prüfstelle billigen oder ablehnen. Im letzteren Fall kann die Prüfung in diesem Zentrum nicht fortgeführt werden; sofern ein Studienabbruch aber auf Grund der Besonderheiten des Studienplanes bzw. aus ethischen Gründen nicht mehr möglich ist, kann die Ethikkommission Auflagen formulieren, die geeignet sind, die Eignung der Prüfstelle kurzfristig herzustellen und verfügen, dass bis zur Erfüllung der Auflagen keine weiteren Patienten rekrutiert werden.

6. Rolle der Ethik-Kommission im Verlauf der klinischen Prüfung

Wie diskutiert, erscheint es sinnvoll, die Benehmensregelung bei Amendments im Verlauf der klinischen Studie zu überprüfen, um unnötigen Aufwand sowohl für Antragsteller als auch beteiligte Ethik-Kommissionen zu verringern.

7. SUSAR-Meldewesen

Nach Aussagen des BfArM sind nur rund 2,5 % der gemeldeten Ereignisse tatsächliche SUSAR. Eine Vereinfachung der Meldung und eine klare Definition eines SUSAR sind dringend notwendig. Ebenfalls sollte eine Trennung der Regelungsbereiche für Meldungen nach § 63 b AMG und Meldungen aus klinischen Prüfungen erfolgen.

Derzeit erhalten zu viele Stellen zu viele Meldungen, die die Nutzen-Risiko-Abwägung nicht beeinflussen. Hierdurch wird die Patientensicherheit gefährdet, da diese Menge an Meldungen nicht aufgearbeitet werden kann und relevante Ereignisse in der Masse übersehen werden können. Fristgebundene SUSAR Meldungen sollten nur an die Bundesoberbehörde gesandt werden müssen – z.B. BfArM für die pharmakologische Beurteilung. Wenn die BOB das SUSAR als kritisch bewertet, ist eine unverzügliche Unterrichtung aller beteiligten Stellen (EK/Prüfer) zu veranlassen. Darüber hinaus erhalten alle relevanten Stellen den jährlichen Sicherheitsbericht.

8. Vereinfachte Einreichungsmodalitäten

Alle für die BOB bzw. EK notwendigen Unterlagen sollten ausschließlich auf elektronischem Weg eingereicht werden können. Hierfür wären entsprechende Software-Werkzeuge und eine Harmonisierung der Antragstellung bei den EK gemäß ENTR/CT 2 auf gesetzlicher Ebene zu schaffen.

Eine Verlängerung der 90-Tage Frist zur Erfüllung von Einwänden und Nachforderungen der BOB kann für nicht-kommerzielle klinische Prüfungen insbesondere bei multizentrischen Studien mit zahlreichen Prüfstellen hilfreich sein.

9. Rekonstitution

Wie diskutiert, sollte dringend im AMG klargestellt werden, dass die Rekonstitution von beispielsweise Cytostatika keiner Herstellungserlaubnis bedarf.

10. Versicherung

Die Versicherungsfrage ist nicht gelöst. Gerade für IIT, die oft mit zugelassenen Medikamenten arbeiten, ist eine kostspielige Überversicherung nicht auszuschließen. Hier sollte eine juristische Überprüfung erfolgen, inwieweit eine mehrfache Absicherung von Risiken ausgeschlossen werden kann. Auch eine Überprüfung der Prämien-

gestaltung – wie dies für die Onkologie schon geschehen ist – erscheint zielführend. Die begonnen Diskussionen zwischen der Versicherungswirtschaft und den an nicht-kommerziellen klinischen Prüfungen beteiligten Gruppen und die bisher etablierten Sonderregelungen werden begrüßt. Um einheitliche Regelungen zu erreichen, sollte ein entsprechender Arbeitsauftrag an eine Arbeitsgruppe delegiert werden.

Handlungsfelder auf europäischer Ebene

Bei der EMEA Konferenz wurden zahlreiche Handlungsfelder aufgezeigt. Für die nichtkommerziellen Studien sind dabei insbesondere folgende Regelungssachverhalte von hoher Bedeutung:

- Möglichkeit der Delegation der Sponsorverantwortung bei multinationalen nicht-kommerziellen klinischen Prüfungen.
- Erlaubnis zum Umverpacken von Prüfpräparaten in Krankenhausapotheken auch über die eigenen Einrichtungen hinaus. Keine Beschränkung der diesbezüglich angepassten Bedingungen auf Arzneimittel, für die in den von der klinischen Prüfung betroffenen Mitgliedstaaten eine Genehmigung für das Inverkehrbringen vorliegt.
- Labelling von zugelassenen Arzneimitteln bei klinischen Prüfungen in Indikationen, in denen sie standardmäßig off-label eingesetzt werden
- Harmonisierung der Antragstellung bei zuständigen Behörden und Ethik-Kommissionen zwischen den Mitgliedstaaten.
- Definition nicht-kommerzieller klinischer Prüfungen

Prof. Dr. G. Adler
Vorsitzender des GFR

Prof. Dr. H. Maier-Lenz
Sprecher des Vorstands
des KKS Netzwerk e.V.

Prof. Dr. M. Bamberg
Präsident der DKG e.V.

Prof. Dr. G. Ehninger
Geschäftsführender Vorsitzender
der DGHO e.V.