

**Praktische Probleme bei der Beantragung von Ethikvoten für große
Multicenter-Studien in der Primärversorgung hämatologisch-onkologischer
Erkrankungen bei Erwachsenen und Kindern
Positionspapier der betroffenen Kompetenznetze und
Fachgesellschaften
Januar 2008**



Ansprechpersonen:
Dr. N. Gökbüget, K. Ihrig
AG Studieninfrastruktur im Kompetenznetz Leukämien,
Medizinische Klinik II, Studienzentrale
Theodor-Stern-Kai 7
60598 Frankfurt am Main
Tel.: 069-6301-6365
E-Mail: goekbuget@em.uni-frankfurt.de; ihrig@med.uni-frankfurt.de

Die regulatorischen Anforderungen an die Durchführung klinischer Studien sind nach Inkrafttreten der 12.AMG-Novelle gestiegen. Dies gilt insbesondere für akademische, Investigator-initiierte Studien (IITs), die nunmehr die gleichen Anforderungen wie Industrie-gesponserte Studien erfüllen müssen.

Im Bereich der Hämatologie/Onkologie und der pädiatrischen Onkologie wurde in den vergangenen 25 Jahren eine effektive Studienkultur entwickelt. Nach einer Initialförderung durch das BMBF wurden große Multicenterstudiengruppen für Leukämien und Lymphome aufgebaut, die inzwischen international höchste Anerkennung genießen und national große, z.T. populationsbasierte Studien durchführen. Da für die entsprechenden Erkrankungen keine befriedigenden Standardbehandlungen existieren, wird angestrebt möglichst alle Patienten in Therapieoptimierungsstudien (TOS) zu behandeln. Im Interesse der Patienten sollte diese Behandlung möglichst bundesweit und flächendeckend angeboten werden, was zur Folge hat, dass eine große Zahl von Zentren beteiligt ist.

Diese TOS leisten einen essentiellen Beitrag zur Qualitätssicherung. In der Diagnostik geschieht dies z.B. durch die Etablierung zentraler Referenzlaboratorien. Qualitätssicherung in der Therapie wird z.B. durch den Einsatz standardisierter Therapieblöcke unter kompetenter Beratung und kontinuierlicher Überwachung erreicht. So wird mittels standardisiertem Toxizitätsmonitoring die Rate an schwerwiegenden behandlungsbedingten Nebenwirkungen kontinuierlich überwacht und konnte so in den letzten Jahren flächendeckend reduziert werden. Durch die Behandlung im Rahmen von TOS ist es gelungen, die individualisierte Therapie basierend auf der Entscheidung einzelner Ärzte durch eine qualitätskontrollierte Behandlung im Rahmen prospektiver Studien zu ersetzen.

Da versorgungsnaher IITs/TOS in besonderem Maße von den regulatorischen Anforderungen betroffen sind, ist die Initiierung und Durchführung neuer Studien erheblich erschwert.

Unsere Eingabe bezieht sich daher auf Investigator-initiierte Studien in der Primär- und Rezidivbehandlung von Leukämien, Lymphomen und pädiatrischen Malignomen. Die Studien werden ohne wesentliche finanzielle Beteiligung der Industrie durchgeführt und dienen vorrangig der Therapieoptimierung und Qualitätssicherung.

Diese TOS haben folgende wesentliche Merkmale:

- **Sie stellen den Versorgungsstandard dar**
- **Die Studien werden von erfahrenen Studienzentralen der Multicenter-Studiengruppen initiiert und durchgeführt**
- **Eine große Zahl von Kliniken rekrutiert Patienten in diese Studien**
- **Es besteht eine langjährige Kooperation zwischen den Studiengruppen und den Kliniken**
- **Eine große Zahl von Patienten wird bundesweit in zahlreichen Zentren behandelt**
- **Die Erkrankungen erfordern eine (lebens-) lange Nachbeobachtung**
- **Für diese Studien steht nur ein sehr begrenztes finanzielles Budget zur Verfügung, da sie überwiegend nur aus Drittmitteln der öffentlichen (BMBF, DFG) bzw. privaten Hand (Stiftungen, Deutsche Krebshilfe) finanziert werden**

Die Aktivierung und Durchführung dieser Studien ist gerade aufgrund ihrer besonderen Merkmale, nach der 12.AMG-Novelle nur mit hohem personellem und administratorischen Aufwand möglich, der mit einem realistisch erreichbaren Budget nicht zu bewältigen ist.

Erste Konsequenzen zeichnen sich ab:

- Neue TOS mit zugelassenen Medikamenten und Vergleich von Therapiekonzepten, insbesondere für seltene Entitäten, werden kaum noch aktiviert.
- Bei neu initiierten IITs stehen solche mit neuen, z.T. nicht zugelassenen Substanzen und somit größerer finanzieller Unterstützung durch die Industrie derzeit im Vordergrund.
- Für die Patienten, die bisher im Rahmen von TOS als Regelversorgung behandelt wurden, hat dies zur Konsequenz, dass sie entweder *(nur) analog zu Studienprotokollen* oder *nach individueller Entscheidung des Arztes vor Ort* behandelt werden. Es erfolgt in diesen Fällen weder eine kontrollierte Datenerfassung mit Qualitätssicherung, noch können diese wichtigen Daten wissenschaftlich ausgewertet werden.

Unser Ziel ist es, kurzfristig durch Optimierung der bisherigen Prozesse deutliche Erleichterungen zu schaffen.

Im Folgenden werden daher einige wesentliche Probleme aufgelistet und basierend auf der Erfahrung aus den Studienzentralen verschiedene Lösungsmöglichkeiten vorgeschlagen, die ohne Änderung der **allgemeinen** Gesetzeslage durch Nutzung des Interpretationsspielraumes umsetzbar wären.

1. Würdigung des besonderen Status einer versorgungsnahen IIT

Problemstellung:

Im Bereich der Pharmakovigilanz hat der Gesetzgeber bereits die besondere Situation für IITs ansatzweise anerkannt (z.B. Verzicht auf elektronische Übermittlung von SUSARS; Würdigung von IITs in der EU-Richtlinie 2005/28/EG).

Vorschlag:

Anerkennung der von etablierten Multicenter-Studiengruppen durchgeführten IITs im Hinblick auf die Vereinfachung der Prozeduren für die Ethikvotum-Beantragung.

2. Spezifische Probleme/angepasste Verfahrensweisen für IITs

2.1. Aktivierung einer großen Zahl von Zentren für Studien bei seltenen Erkrankungen

Problemstellung

- Klinische Multicenter-Studien mit einer großen Zahl von Zentren sind die Basis für eine Optimierung der Versorgung und klinischen Forschung, insbesondere bei seltenen Erkrankungen. Selbst die europäische Zulassungsbehörde EMEA hat den Besonderheiten von seltenen Erkrankungen (Orphan Disease) durch ein besonderes Zulassungsverfahren Rechnung getragen.
- Um bei seltenen Erkrankungen eine zufriedenstellende Rekrutierung zu erreichen, muss eine möglichst große Zahl von Zentren für die potentielle Teilnahme motiviert werden. Wenn gemäß der jetzigen Praxis alle Zentren bei der Ethikvotum-Beantragung berücksichtigt werden, bedeutet dies einen gewaltigen logistischen Aufwand, der betrieben werden muss, obwohl bei einem beträchtlichen Teil der Zentren vielleicht kein Patient rekrutiert wird. Eine Nachmeldung von Zentren per Amendment ist zu zeitaufwändig, um bei akuten Erkrankungen rechtzeitig eine Aktivierung zu erreichen.
- Für Studien bei Orphan Diseases stehen in der Regel nicht ausreichend öffentliche Gelder zur Verfügung; dazu kommt, dass das Interesse der Pharmaindustrie solche Studien zu betreiben, wegen der geringen kommerziellen Vorteile, relativ gering ist.
- In der Konsequenz können bei seltenen Erkrankungen keine bzw. nicht mehr die erforderliche Anzahl von Multicenterstudien, die bisher die wissenschaftlich und klinisch essentielle Methode zum Erkenntnisgewinn dargestellt haben, stattfinden.
- Eine Würdigung der besonderen Situation, die bei Orphan Diseases vorliegt, durch die EK würde in hohem Maße für die betroffenen Patienten unterstützend wirken.

Vorschlag

- ➔ Hinterlegung einer Liste von potentiellen Zentren bei der zentralen EK-Einreichung
- ➔ Möglichkeit zur kurzfristigen Nachmeldung von Zentren bei der zuständigen EK. Diese Nachmeldung sollte innerhalb von maximal 72 Stunden bestätigt werden, da sonst bei akuten Erkrankungen kein rechtzeitiger Therapiebeginn möglich ist.

- Mittelfristig: Begutachtung von Studien bei Orphan Diseases durch nur eine (die federführende) oder eine neu einzurichtende zentrale EK

2.2. Uneinheitliche Anforderungen/ Anzahl der Unterlagen für die EK-Einreichung:

Problemstellung

- Unterschiedliche Anforderungen durch die Ethik-Kommissionen (Anzahl der Kopien/Ordner bis zu 10 pro EK).
- Parallele Einreichung von Papierversion und elektronischer Version wird gefordert, d.h. alle Dokumente müssen auf CD gespeichert, z.T. auch eingescannt werden.
- Es werden bei großen Multicenter-Studien gewaltige Papiermengen produziert.

Vorschlag

- Einheitliche Definition für Anforderungen, z.B. für reduzierten Dokumentenumfang für beteiligte EKs gegenüber federführender EK
- Einreichung elektronisch ausreichend, evtl. maximal eine Papierversion

2.3. Gebühren für IITs:

Problemstellung

- IITs werden häufig durch öffentliche Gelder oder Gelder aus Stiftungen (Spendengelder) gefördert. Dies führt zu der absurden Situation, dass im Falle der anfallenden Gebühren für IITs Spendengelder bzw. Gelder von öffentlichen Institutionen zur Deckung der Kosten anderer öffentlicher Institutionen verwendet werden müssen.
- Es gibt keine einheitliche Antragsregelung auf Gebührenermäßigung
- Die unterschiedlichen und hohen¹ Gebührensätze der verschiedenen EKs erschweren die Planung und belasten das Budget – insbesondere von TOS zur Regelversorgung – erheblich und es gibt keine Planungssicherheit.

Vorschlag:

- Gebührenverzicht für IITs
- Einheitliche Antragstellung und Verfahrensweise für Gebührenerlass/-ermäßigung

2.4. Zeitaufwändige Einholung von Qualifikationsnachweisen:

Problemstellung

- Die Zusammenstellung der Qualifikationsnachweise aller teilnehmenden Zentren und Prüfärzte stellt für die IITs den größten Aufwand im Hinblick auf Logistik und Personal dar.
- Extrem hoher Aufwand bei der Einholung von aktuellen CVs (Curriculum Vita) mit Originalunterschrift und von aktuellen Qualifikationsnachweisen der Zentren für jede Studie.
- Bei Studien für die Primärbehandlung sind an der Therapiedurchführung potentiell alle Assistenzärzte einer Klinik beteiligt, da die Therapien langwierig sind, die Stationsbesetzung

¹ Nach den Erfahrungen der COSS Studiengruppe 34.000 €, dies wären für die ca. 30 bundesweiten pädiatrisch onkologischen Therapiestudien ca. 1 Mill. €

wechselt und/oder die Patienten z.T. in Ambulanzen behandelt werden. Dies würde bedeuten, dass die Lebensläufe des gesamten ärztlichen Personals vorgelegt werden müssten. Das ist nicht praktikabel und führt zu keiner Verbesserung der Patientensicherheit, zumal ohnehin der Chefarzt vor Ort die Gesamtverantwortung für seine Klinik trägt.

- Die generellen Qualifikationsnachweise der Zentren ergeben sich daraus, dass sie als Fachkliniken die Primärbehandlung der betreffenden Erkrankungen durchführen. Es handelt sich durchweg um Spezialabteilungen, z.B. (pädiatrische) Hämatologie/Onkologie mit entsprechender Leitung und Ausstattung.
- Die „Tiefe“ der notwendigen Qualifikationsnachweise ist nicht klar definiert. Es werden z.T. Lebensläufe von Studienassistenten oder auch Führungspersonal von Radiologien, Laboren, Pathologien etc. gefordert, obwohl die entsprechenden Personen durch ihre Position bereits die Qualifikation nachweisen und keine studienspezifischen Aufgaben wahrnehmen.

Vorschlag

- ➔ Allgemeine Definition für die Qualifikation von Zentren im Bereich Hämatologie / Onkologie z.B. grundsätzlich für alle Universitätskliniken und alle Fachabteilungen, sowie für alle hämatologisch-onkologischen Schwerpunktpraxen; in der pädiatrischen Onkologie schließt das die Erfüllung der G-BA Kriterien² ein. Die Qualifikation einschließlich der adäquaten Ausstattung und Befähigung zur Studiendurchführung sollte maximal 1x/Jahr durch Originalunterschrift bestätigt werden. Dies sollte eine allgemeine „Machbarkeitsbewertung“ mit den erwarteten Fallzahlen für alle Leukämie- und Lymphomentitäten einschließen.
- ➔ CVs sollten ausschließlich für den Hauptprüfer und ein bis zwei Stellvertreter eines Zentrums bzw. für den „verantwortlichen Arzt“ einer hämatologisch-onkologischen Schwerpunktpraxis vorgelegt werden. Diesen Personen obliegt die klinikinterne/praxisinterne Delegation studienspezifischer Aufgaben. Patientenaufklärung und Unterschrift auf den Dokumentationsbögen dürfen als zentrale Aufgaben des Prüfers nicht delegiert werden.
- ➔ Akzeptanz eines allgemeinen Statements zur Financial Disclosure für Prüfärzte im Rahmen von IITs (globales Statement, dass in diesen Studien per se keine finanziellen Interessen bestehen).
- ➔ Akzeptanz der elektronischen Unterschrift durch die EK
- ➔ Bereitschaft der EK zur Nutzung von Dokumenten mit e-signature (Lebensläufe, Qualifikationsnachweise), die in einer zentralen Datenbank eingestellt sind. Entsprechende Kopien in den Einreichungsordnern würden entfallen.

² Vereinbarung des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung für die stationäre Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit hämato-onkologischen Krankheiten gemäß § 137 Abs. 1, Satz 3 Nr. 2 SGB V für nach § 108 SGB V zugelassenen Krankenhäuser (Vereinbarung zur Kinderonkologie) vom 16. Mai 2006, In-Kraft-Treten am 1. Januar 2007

2.5. Beteiligte EKs:

Problemstellung

- Beteiligte EKs geben oftmals über die ausschließlich notwendige Prüfung der Qualifikation eines Zentrums auch inhaltliche Statements zur Studie, die ggf. der Stellungnahme der federführenden EK widersprechen. Beteiligte EKs kontaktieren auch den Sponsor, obwohl sie nur der federführenden EK zuarbeiten sollen.
- Federführende EKs teilen im endgültigen Votum dem Sponsor z.T. auch Hinweise der beteiligten EKs mit und grenzen dabei nicht konkret ab ob es sich um Hinweise oder um Auflagen handelt.

Vorschlag

- ➔ Verbindliche Abstimmung zwischen beteiligten/federführenden EK über Zuständigkeiten nach der GCP-Verordnung.

Im Interesse der klinischen Forschung, der Patienten und der sinnvollen Nutzung knapper Ressourcen bitten wir Sie dringend darum, unsere Vorschläge bei der Ausarbeitung praktikabler Vorgehensweisen zu berücksichtigen.

Dr. med. N. Gökbuget K. Ihrig
**für die AG Studienzentralen im
Kompetenznetz Leukämien**

Prof. Dr. G. Ehninger PD Dr. R. Naumann
**DGHO Deutsche Gesellschaft für
Hämatologie und Onkologie e.V.**

Prof. Dr. R. Hehlmann Prof. Dr. D. Hoelzer
**Kompetenznetz
akute und chronische Leukämien**

Prof. Dr. M. Hallek Dr. A. Strenge-Hesse
Kompetenznetz maligne Lymphome

Prof. Dr. U. Creutzig
**Kompetenznetz Pädiatrische Onkologie
und Hämatologie (KPOH)**

Prof. Dr. T. Klingebiel
**Gesellschaft für pädiatrische Onkologie
und Hämatologie (GPOH)**

Prof. Dr. H. Tesch Dr. N. Marschner
AKS (Arbeitskreis klinische Studien)

Beteiligte Studiengruppen:

Kompetenznetz Leukämien/Arbeitsgruppe „Studieninfrastruktur“:

AMLCG

Prof. Dr. med. Büchner, Dr. med. Krug

AMLSG

Prof. Dr. med. Döhner, Dr. med. Schlenk

CML-Studiengruppe

Prof. Dr. med. Hehlmann, Prof. Dr. med. Hochhaus , Dr. med. Saussele, Dr. med. Rohrbacher

SAL StudienAllianz Leukämie

Prof. Dr. Ehninger, PD Dr. med. Schaich

GMALL-Studiengruppe

Prof. Dr. med. Hoelzer , Dr. med. Gökbüget , K. Ihrig

MDS

Prof. Dr. med. Aul, Prof. Dr. med. Ganser, Dr. med. Giagounidis

OSHO-AML

Prof. Dr. med. Niederwieser

Kompetenznetz Maligne Lymphome

DHSG

Prof. Engert

DSHNHL

Prof. Pfreundschuh

GLSG

Prof. Hiddemann

CLL

Prof. Hallek

OSHO

Prof. Herold

GSGL

Dr. Koch

DSMM

Prof. Einsele

GMMG

Prof. Goldschmidt

DPTLD SG

PD Dr. Trappe

PCNSL-SG

Prof. Thiel