Prof. Burkhard Sträter • Sträter Rechtsanwälte, Bonn

Multizentrische klinische Prüfungen in Europa

Ärgerliche nationale und föderale Besonderheiten

Multizentrische Studien in Europa

Monozentrische Studien haben unverändert ihren Platz in der klinischen Forschung. Nicht selten startet hier in Phase I oder II der Weg des Erkenntnisgewinns. In der Regel sind sie jedoch nur hypothesengenerierend im Sinne der Popperschen Erkenntnistheorie und damit Grundlage für die eigentlich großen konfirmatorischen Studien, die darauf angelegt sind, die generierte Hypothese zu verifizieren oder zu falsifizieren. Wenn besonders schwerwiegende Erkrankungen durch den Einsatz hoch effizienter Arzneimittel, wie z.B. Antibiotika oder Zytostatika, erfolgreich behandelt werden können, ist die statistisch geforderte Zahl von Patienten zum Nachweis der Wirksamkeit gering. Wenn von 100 Patienten 90 geheilt werden oder wie in der Onkologie die Überlebenszeit bei infauster Prognose um 3 Monate verlängert werden kann, kann dieser Effekt mit vergleichsweise wenigen Patienten gezeigt werden. Wenn jedoch z.B. getrieben von den evidenzbasierten Anforderungen der Krankenkassen und Zulassungsbehörden die Verbesserung der Lebensqualität oder Mortalität durch die Gabe von Blutdruck- oder Cholesterinsenkern gezeigt werden soll und der Tod – Gott sei Dank – ein seltenes Ereignis ist und nicht unmittelbar bevorsteht, wächst die statistisch geforderte Patientenzahl dramatisch. Biometriker üben sich hier in der sog. Fallzahlberechnung, die bei mehrarmigen Studien nicht selten Tausende von Patienten in jedem Arm erfordert. Es wird sehr schnell evident, dass solche Studien nicht nur in einem Prüfzentrum durchgeführt werden können. Gefordert sind vielmehr multizentrische Studien und auch hier wird sehr bald deutlich, dass diese nicht nur in einem Mitgliedstaat der Europäischen Union durchgeführt werden können, weil ausreichend qualifizierte Prüfzentren häufig selbst in Deutschland nicht verfügbar sind. Deutschland nimmt in der klinischen Forschung eine besondere Stellung ein. Mehr als 1500 Studien werden in Deutschland von den Bundesoberbehörden jedes Jahr genehmigt. Damit ist Deutschland nach den USA der zweitgrößte Forschungsstandort weltweit. Dennoch sind häufig paneuropäische Studien der einzige Weg, um durch Beteiligung mehrerer europäischer Staaten die biometrischen Anforderungen an die Aussagekraft, sog. statistische Power, zu erfüllen.

Europäische Harmonisierung

Um den daraus resultierenden Herausforderungen gerecht zu werden, hat die europäische Kommission die neue Verordnung (EU) Nr. 536/2014 erlassen, die voraussichtlich im Jahre 2018 in Kraft treten wird. Danach soll ein paneuropäisches Genehmigungsverfahren geschaffen werden, in dem die wissenschaftliche Bewertung zwischen den Mitgliedstaaten konzertiert werden soll, um für eine Studie über die nationalen Grenzen hinweg harmonisierte Rahmenbedingungen zu schaffen. Das Erfordernis dafür begründet die europäische Kommission damit, dass inzwischen mehr als 70 % aller Patienten in der klinischen Forschung in solche multizentrische paneuropäische Studien eingeschlossen werden. Für den Sponsor ist es eine besondere Herausforderung, beim Weg durch mehrere Genehmigungsverfahren in mehreren europäischen Staaten das einheitliche Prüfprotokoll als Kern der Studie zu verteidigen. Nationale Begehrlichkeiten schaffen Gefahren für das Konzept einer multizentrischen Studie, die ja EU-weit ein und dieselbe Studie bleiben soll, die aber in unterschiedlichen Zentren und unterschiedlichen EU-Mitgliedstaaten durchgeführt wird.

Um föderale Kleinstaaterei in einzelnen Mitgliedstaaten zu verhindern, ist daher festgelegt, dass pro Mitgliedstaat nur eine Genehmigung und ein positives Votum einer Ethikkommission gefordert sind. Die Ethikkommissionen müssen sich da-

AUTOR

Prof. Burkhard Sträter
Sträter Rechtsanwälte
Kronprinzenstraße 20
53173 Bonn (Germany)
e-mail: straeter@straeterlawyers.de

Zur Verwendung mit freundlicher Genehmigung des Verlages / *For use with permission of the publisher*

© ECV • Editio Cantor Verlag, Aulendorf (Germany)

Zur Verwendung mit freundlicher Genehmigung des Verlages / For use with permission of the publisher

bei an den sehr straffen Zeitplan halten, der durch das europäische Recht für die Genehmigungsverfahren bei den Behörden vorgegeben wird. Diese Harmonisierung ist im Interesse der Effizienz und Qualität klinischer Prüfungen nachhaltig zu begrüßen.

Nationale Sonderwege in Deutschland als Hemmnis

Trotz der großen Bedeutung Deutschlands für die klinische Forschung ist zu beobachten, dass der Prozess der Harmonisierung bei gleichzeitiger Qualitätssicherung durch nationale Sonderwege behindert wird.

■ Demenzforschung

Hier sind zunächst die Besonderheiten Deutschlands im Bereich der Demenzforschung (vgl. dazu Streiflicht Pharm Ind. 2016 Dez; 78(12):1680–81) zu nennen. Deutschland tut sich schwer in der gruppennützigen Forschung bei Demenzkranken und nutzt gegenüber Europa das Recht zu Sonderwegen. Diese Diskussion ist nicht frei von Pharisäertum, weil die deutschen Behörden und Therapeuten selbstverständlich bereit sind, die Ergebnisse dieser Art von Forschung für die Therapie zu nutzen, selbst wenn sie außerhalb Deutschlands gewonnen wurden. Aber immerhin: Mit dem in der 4. AMG-Novelle gefundenen Kompromiss lässt sich leben.

■ Strahlenschutz

Die nationalen Sonderanforderungen sind hier ein besonderes Ärgernis. In der Vergangenheit haben die Genehmigungsverfahren nicht selten ein Jahr in Anspruch genommen und zwar selbst dann, wenn Gegenstand der Forschung nicht der Einsatz von Strahlen war. Eingesetzt wurden vielmehr etablierte Diagnoseverfahren wie Röntgenstrahlen oder Computertomografien als Begleitdiagnostik. Es wurden Fortschritte gemacht in der Beschleunigung der Verfahren. Die Dauer der Genehmigungsverfahren konnte deutlich reduziert werden. Allerdings gelten diese Regeln nicht, wenn Kinder oder nichteinwilligungsfähige Patienten betroffen waren. Auch hier fand sich also ein erhebliches Hindernis für die Demenzforschung. Wenn statt des beschleunigten ein Vollantrag gestellt werden muss, verzögert sich die gesamte Entwicklungszeit für das Produkt aufgrund deutscher Besonderheiten um ein Jahr. Die Konsequenz für die pharmazeutischen Unternehmen war eindeutig und schnell getroffen: Solche Studien konnten in Deutschland nicht durchgeführt werden. Aber auch hier ist Erleichterung in Sicht. Der Kabinettsentwurf eines neuen Strahlenschutzgesetzes schafft im Abschnitt 5 Sonderregelungen für die medizinische Forschung: Die Bearbeitungszeiten werden für das Bundesamt für Strahlenschutz konsequent verkürzt. Bei Untätigkeit der Behörde gilt die Genehmigung als erteilt (vgl. dazu Streiflicht Pharm Ind. 2016 Okt; 78(10):1388–91). Aber auch für die Demenzforschung ergibt sich hier eine deutliche Erleichterung. Bislang war beim Einschluss von Demenzkranken in eine klinische Prüfung die Anwendung des beschleunigten Verfahrens ausgeschlossen. Dies soll sich künftig ändern und zwar aus gutem Grund. Zum einen besteht für die Forschung in der Demenz ein besonderer therapeutischer Bedarf. Im Übrigen bedarf die Vertretbarkeit des Einschlusses dementer Patienten der Bewertung durch die Ethikkommissionen, deren Beteiligung auch im beschleunigten Verfahren gewährleistet ist. Am Strahlenschutz sollte daher künftig die Demenzforschung in Deutschland nicht mehr scheitern.

■ Qualifikation von Prüfern

Ein Ärgernis sind ferner die Sonderwege einzelner Ethikkommissionen zum Nachweis der Qualifikation von Prüfärzten. Das geltende nationale und europäische Recht verlangt den Nachweis einer ausreichenden Qualifikation einer Prüfstelle und der Prüfer. Dies ist im Interesse der Qualität der Forschung und des Schutzes der Patienten sicher gerechtfertigt. Aber gerade bei multizentrischen Prüfungen ist eine Harmonisierung der Vorgaben gefordert, nicht nur innerhalb der Europäischen Union, sondern v.a. auch innerhalb der Mitgliedstaaten, insbesondere in Deutschland. Die Bundesärztekammer hat sich hier verdient gemacht und Empfehlungen über die „Curriculare Fortbildung“ geschaffen. Dadurch wird in einem komplexen System sichergestellt, dass die Prüfärzte auch mit den rechtlichen Rahmenbedingungen für die Durchführung klinischer Prüfungen nach allen relevanten Gesetzen vertraut sind, z.B. dem AMG, der EU-Verordnung, dem Datenschutz, dem Patientenschutz und der Sicherung der Datenqualität. In unserem föderalen System sind diese Vorgaben jedoch nicht verbindlich. Es handelt sich vielmehr – wie bei der Musterberufsordnung – um Empfehlungen, die von den einzelnen Ärztekammern und Ethikkommissionen als Stand des Wissens i.d.R. auch übernommen werden. Einzelne Ethikkommissionen, so v.a. die beim LaGeSo in Berlin, können es jedoch nicht lassen, hier Sonderwege zu gehen und diese den anderen Ethikkommissionen sogar aufzuzwingen. Dies lässt sich an den Empfehlungen der Ärztekammer vom 16.09.2016 zu sog. „Auffrischungskursen“ deutlich machen. Die Bundesärztekammer empfiehlt die Teilnahme an einem Auffrischungskurs, wenn für einen Prüfarzt nach Teilnahme an dem Grundlagenkurs über einen Zeitraum von 3 Jahren keine aktive Beteiligung an der Durchführung von klinischen Prüfungen nachgewiesen werden kann. Wenn sich wesentliche gesetzliche Änderungen ergeben, wie z.B. AMG- und MPG-Novellen oder der Erlass der neuen Verordnung (EU) Nr. 536/2014, ist in jedem Fall ein Update-Kurs erforderlich. Würden sich alle Ethikkommissionen in Deutschland an diese angemessenen Vor-

Pharm. Ind. 79, Nr. 2, 156–158 (2017)
© ECV • Editio Cantor Verlag, Aulendorf (Germany)

gaben halten, würden die Herausforderungen bei multizentrischen klinischen Prüfungen für das Management beherrschbar. Die Ethikkommission beim LaGeSo in Berlin verlangt jedoch auf ihrer Webseite und in ihrer Genehmigungspraxis einen Auffrischungskurs alle 2 Jahre. Würde sich diese Forderung auf Berlin beschränken, wäre sie als Abweichung von den Empfehlungen der Bundesärztekammer immer noch schwer verständlich. Aber sie wäre in ihren Auswirkungen lokal auf Berlin beschränkt. Notfalls werden Sponsoren ausweichen, was dem Forschungsstandort Berlin nicht gut täte.

Ein Ärgernis ist jedoch, dass die Berliner Ethikkommission versucht, diese Forderung in ganz Deutschland umzusetzen. Wenn der Leiter der klinischen Prüfung in Berlin sitzt und damit die Berliner Ethikkommission die Federführung in der Bewertung für diese Studie hat, verlangt sie, dass die Berliner Vorgaben für die Qualifikation auch in den anderen beteiligten Bundesländern beachtet werden. Wird dies unter Berufung auf die Bundesärztekammer abgelehnt, verweigert die Berliner Ethikkommission ein positives Votum für die Studie insgesamt. Dies ist mit der vorgegebenen örtlichen Zuständigkeit nicht zu vereinbaren. § 8 der nationalen GCP-Verordnung wird europäischen Anforderungen gerecht und schafft für multizentrische Prüfungen eine zentrale Zuständigkeit der federführenden Ethikkommission, allerdings nach § 8 Abs. 5 mit der klaren Besonderheit, dass die regionalen Anforderungen zur Qualifikation der Prüfstelle und der Prüfer von den föderal zu beteiligenden Ethikkommissionen geklärt werden. Diese sind allein zuständig und in ihrer Verwaltungspraxis vor allen Dingen dann vorbildlich, wenn sie bei regionaler Kompetenz den Empfehlungen der Bundesärztekammer folgen. Zwar entscheidet die federführende Ethikkommission nur „im Benehmen" mit den lokal zu beteiligenden Ethikkommissionen. Dies bedeutet, dass sie abweichenden Voten nicht folgen muss. Dies gilt jedoch nur, soweit sie tatsächlich zuständig ist. Sie sollte sich daher im Interesse einer einheitlichen Handhabung nicht einmischen in die Bereiche, die in lokaler Zuständigkeit von den regionalen Ethikkommissionen verantwortet werden. Das LaGeSo sollte dann nicht der Versuchung erliegen, die Berliner Anforderungen auch in anderen Bundesländern, z. B. in Bayern, umzusetzen. Dies schadet dem Forschungsstandort und gefährdet die europäische Harmonisierung.

Zur Verwendung mit freundlicher Genehmigung des Verlages / *For use with permission of the publisher*

Chefredaktion: Claudius Arndt. Sekretariat: Gudrun Below. Verlag: ECV · Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Baendelstockweg 20, 88326 Aulendorf (Germany). Tel.: +49 (0) 75 25 94 00, Fax: +49 (0) 75 25 94 01 80. e-mail: redaktion@ecv.de. http://www.ecv.de. Herstellung: Reemers Publishing Services GmbH / Holzmann Druck GmbH & Co. KG. Alle Rechte vorbehalten.