

# **Aktuelle Schwierigkeiten bei der Durchführung nicht-kommerzieller Studien aus der Sicht der Koordinierungszentren für Klinische Studien**

**Niederschrift eines Vortrages bei dem Arbeitskreis der Ethikkommissionen**  
M. Löffler\* unter Mitarbeit von Peggy Houben\* und Insa Bruns\*\* für das KKS-Netzwerk

\* Koordinierungszentrum für Klinische Studien Leipzig - KKSL, Universität Leipzig

\*\* Geschäftsstelle des KKS-Netzwerks, Köln

## **Abstract**

Mit Inkrafttreten des 12. Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes (im Folgenden 12. AMG-Novelle) im August 2004 wurde die europäische Richtlinie 2001/20/EG in deutsches Recht umgesetzt. Nachdem erste Erfahrungen mit der Umsetzung der 12. AMG-Novelle in die Praxis der Studiendurchführung gewonnen wurden, kann nun abgeschätzt werden, inwieweit nicht-kommerzielle klinische Prüfungen den neuen Anforderungen genügen können und welche Schwierigkeiten bei der Durchführung dieser Studien zu erwarten sind.

## **Einleitung**

*„Klinische Prüfungen sind eine notwendige Voraussetzung für die Einführung neuer Medikamente, Grundlage evidenzbasierter und qualitätsgesicherter medizinischer Versorgung und rationale Basis jeder Therapie.“*

Stellungnahme Gesundheitsforschungsrat 2001

*„Nichtkommerzielle klinische Prüfungen, die von Wissenschaftlern ohne Beteiligung der pharmazeutischen Industrie durchgeführt werden, können einen hohen Nutzen für die betroffenen Patienten haben.“*

EU-Direktive 2001/20/EG, Erwägungsgrund (14), 2001 (EP & Rat)

EU-Direktive 2005/28/EG, Erwägungsgrund (11), 2005 (Kommission)

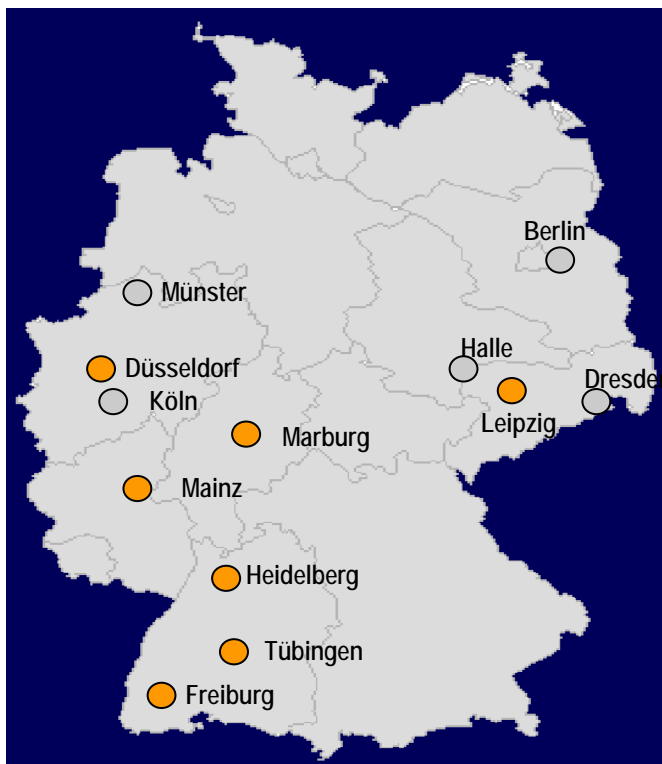
Nicht-kommerzielle patientenorientierte klinische Prüfungen sind ein unverzichtbarer Bestandteil des medizinischen Erkenntnisgewinns. Sie klären häufig Fragestellungen von öffentlichem Interesse und haben damit in manchen Bereichen (z.B. der Onkologie) starken Einfluss auf die Versorgungspraxis. Die Bedeutung dieser Studien wird von den öffentlichen Förderern wie DFG, BMBF und Deutscher Krebshilfe anerkannt. Das Ziel der folgenden Darstellung ist, die aktuellen Herausforderungen bei der Implementation und Durchführung nicht-kommerzieller klinischer Prüfungen zu erläutern. Dabei berichten wir aus der Sicht des Netzwerkes der Koordinierungszentren für Klinische Studien. Insbesondere gehen wir hier auf unsere Vorstellungen zu einer engeren Zusammenarbeit und Abstimmung mit den Ethikkommissionen ein.

### **Die Koordinierungszentren für Klinische Studien (KKS) und das KKS-Netzwerk**

Die 12 Koordinierungszentren für Klinische Studien (Abb.1) werden durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert. Ziele dieser Förderung sind u.a.

- die Entwicklung und Verbesserung von Kompetenz und Infrastruktur für die Durchführung klinischer Studien im nicht-kommerziellen und kommerziellen Bereich
- die Fort- und Weiterbildung von Ärzten, Studienassistenten, Dokumentaren und Studienkoordinatoren und anderen Mitarbeitern im Bereich der klinischen Prüfungen.

Dabei erfahren sowohl die lokalen (medizinische Fakultäten) als auch die überregionalen Anforderungen (Studiengruppen, Kompetenznetze) Berücksichtigung.



**Abbildung 1:** Lage der KKS in Deutschland

● Gegründet 1999/2000      ● Gegründet 2002

Die zwölf KKS, die seit dem Jahr 2000 im Rahmen einer Arbeitsgemeinschaft zusammen arbeiten, haben sich 2005 in einem Konsortium zusammengeschlossen, dem KKS-Netzwerk. Dadurch sollen Synergien verstärker genutzt werden und Wissenschaftsdienstleistungen mit lokalem Service in einem deutschlandweiten Netz durchgeführt werden.

Mit den etablierten Koordinierungs- und Betreuungsstrukturen unterstützt das KKS-Netzwerk mit seinen wissenschaftlichen Dienstleistungen die Planung, Durchführung, Auswertung und Publikation GCP-konformer Studien. Das KKS-Netzwerk steht sowohl akademischen Studienleitern bei der Durchführung von nicht-kommerziellen klinischen Prüfungen, als auch

der Industrie für zulassungs- und nicht zulassungsrelevante Studien als kompetenter und leistungsfähiger Partner zur Seite.

Für zentrale Belange hat das KKS-Netzwerk eine Geschäftsstelle mit Sitz in Köln eingerichtet. An den zwölf Standorten im Netzwerk sind nach einer Datenerhebung aus dem Jahr 2004 ca. 270 Mitarbeiter tätig, darunter 41 Ärzte, 47 Studienassistenten, 39 Projektmanager/Studienkoordinatoren, 29 Clinical Research Associates, 24 Biometriker, 25 IT-Fachkräfte und 35 Datenmanager. Sie betreuen insgesamt mehrere hundert Studien mit mehreren tausend Patienten. Bei der Mehrzahl der betreuten Studien handelt es sich um Therapiestudien, von denen mehr als zwei Drittel in einem randomisierten Design durchgeführt werden. Die meisten Projekte werden multinational durchgeführt und etwa die Hälfte der von den KKS betreuten Studien wird durch die Industrie finanziell unterstützt.

Das mittel- und langfristige Ziel des KKS-Netzwerks ist, die Forschungskultur in Deutschland substantiell zu verbessern. Neben der Konzeption, Durchführung und Auswertung regionaler und überregionaler Studienprojekte mit hohem, international anerkanntem Standard gilt dabei als ein wesentlicher Baustein die systematische Aus- und Weiterbildung an Kliniken. Darüber hinaus engagiert sich das Netzwerk für eine erhöhte Akzeptanz klinischer Studien in der breiten Öffentlichkeit. Das KKS-Netzwerk leistet einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung der praxisnahen klinischen Forschung in Deutschland. In Kooperation mit universitären Studieneinrichtungen, Versorgungszentren und mit der pharmazeutischen sowie medizintechnischen Industrie trägt das KKS-Netzwerk zur beschleunigten Umsetzung von Entwicklungen der Grundlagenforschung in die klinische Praxis bei.

## ***Nicht-kommerzielle klinische Prüfungen***

### **Begriffsbestimmung**

Aufgrund fehlender verbindlicher Definitionen werden für Studien, die von Wissenschaftlern ohne bzw. ohne wesentliche (keine Übernahme der Sponsorfunktion) Beteiligung der pharmazeutischen Industrie konzipiert und durchgeführt werden, verschiedene Begriffe verwendet, wie z.B. investigator-initiated trials (IIT), investigator sponsored trials (IST), wissenschaftsinitiierte klinische Prüfungen, Therapieoptimierungsstudien (TOS), Therapieoptimierungsprotokolle (TOP) etc. In der Richtlinie 2001/20/EG werden diese Prüfungen als nicht-kommerzielle klinische Prüfungen bezeichnet, ein Begriff, der im Nachfolgenden verwendet werden soll. Wesentlich für die Beschreibung des Begriffs ist, dass der Sponsor bei der Studiendurchführung keine kommerzielle Verwertung der Prüfsubstanz beabsichtigt. Die Studien umfassen oft komplexe Therapie- oder Diagnosekonzepte und sind nicht auf einzelne Arzneimittel ausgerichtet. Sie dienen der kontinuierlichen Überprüfung der besten prophylaktischen, diagnostischen oder therapeutischen Methoden und sind wesentlicher Bestandteil der versorgungsnahen Forschung. Ihre Durchführung liegt daher im öffentlichen Interesse, beispielsweise als Beitrag zur Etablierung von Therapieleitlinien.

### **Bedeutung für die klinische Forschung in Deutschland**

Gerade im Bereich der Onkologie gibt es in Deutschland für zahlreiche Indikationsgebiete etablierte Studiengruppen, welche nicht-kommerzielle klinische Prüfungen initiieren. Diese zeichnen sich vor allem durch ihre Nähe zur klinischen Versorgung aus und verfolgen das Ziel, den therapeutischen Standard stetig zu verbessern. Typischerweise werden diese als Therapieoptimierungsstudien deklariert, wobei nicht selten das gesamte Spektrum einer Erkrankung erfasst wird. In vielen dieser Studien werden ausschließlich bereits zugelassene Medikamente eingesetzt und deren zeitliche Abfolge oder ihre Dosierung optimiert.

Die internationale Anerkennung und die vielfältig dokumentierten bedeutsamen Fortschritte, zu denen nicht-kommerzielle klinische Prüfungen gerade in der Onkologie beigetragen haben, führen zu einem hohen Stellenwert bis in die unmittelbare Krankenversorgung hinein. So werden von der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (DHSG) in Deutschland mutmaßlich über 70% der neu erkrankten erwachsenen Patienten in nicht-kommerzielle klinische Prüfungen eingeschlossen. Dieser hohe Erfassungsgrad resultiert auch aus dem Erfolg heraus, dass für diese Erkrankung im Hinblick auf das krankheitsfreie Überleben durch Neukombination und Dosismodifikation zugelassener Medikamente erhebliche Verbesserungen erzielt werden konnten<sup>1</sup>. Damit ist Deutschland in der Lage, eine international führende Rolle einzunehmen und den Versorgungsstandard zu definieren. Auch

in der pädiatrischen Onkologie wurden durch Therapieoptimierungsstudien, in die ca. 90% aller pädiatrischen onkologischen Patienten eingeschlossen werden, in den letzten Jahrzehnten überragende Erfolge erzielt. Es kann daher kein Zweifel bestehen, dass nicht-kommerzielle klinische Prüfungen einen wesentlichen Beitrag zur Generierung der medizinischen Evidenz leisten.

### **Anforderungen an nicht-kommerzielle klinische Studien nach der zwölften Novellierung des Arzneimittelgesetzes**

Durch die im 12. Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes (12. AMG Novelle) in §4 Absatz 23 aufgenommene Definition der „Klinischen Prüfung“ wurde eindeutig festgelegt, dass alle klinischen Prüfungen, in denen Arzneimittel im Sinne einer Intervention eingesetzt werden, unter das Arzneimittelgesetz fallen. Damit müssen alle nicht-kommerziellen klinischen Prüfungen, die dieser Definition entsprechen, den gleichen Anforderungen genügen wie kommerzielle klinische Prüfungen. Da gemäß der Definition auch nicht-kommerziellen klinische Prüfungen, für die vor der 12. AMG-Novelle Ausnahmeregelungen galten (§ 42 AMG, in der bis 05.08.2004 gültigen Fassung), jetzt entsprechend dem AMG durchgeführt werden müssen, treffen die Neuregelungen der 12. AMG-Novelle deutlich mehr klinische Prüfungen als bisher.

Die neuen oder gestiegenen Anforderungen umfassen:

- die Übernahme der Sponsorverantwortung
- das Verfahren zur Bewertung und Genehmigung klinischer Studien durch Ethikkommission (EK) und Bundesoberbehörde (BOB)
- die Forderung nach Schaffung eines Qualitätssicherungs- und -kontrollsystems (Monitoring)
- die laufende Sicherheitsevaluierung (SAE) und diesbezügliche Melde- und Berichtspflichten
- Verfahren zur unverzüglichen Entblindung
- die Schaffung validierter Datenerfassungssysteme
- die Archivierung und der Zugang zu Dokumenten
- den Umgang mit/Kennzeichnung der Prüfmedikation
- allgemeine Melde- und Berichtspflichten

### **Problemfelder für nicht-kommerzielle klinische Prüfungen nach Novellierung des Arzneimittelgesetzes**

Die 12. AMG-Novelle setzt europäische Gesetzgebung um, die in vielen Fällen einen erhöhten Aufwand erfordert. Für alle Einrichtungen, die nicht-kommerzielle klinische Prüfungen durchführen, besteht ein großer Anpassungsbedarf, um den neuen gesetzlichen

Forderungen nachkommen zu können. Die meist akademischen Zentren waren und sind auf diesen Mehraufwand in der Regel nicht eingestellt. Die Umsetzung der komplexen Regularien wird in der Praxis klinischer Forschung unter den gegebenen Rahmenbedingungen vor allem dadurch behindert, dass die dafür notwendigen finanziellen und personellen Ressourcen meist knapp sind.

Auch gibt es derzeit bei vielen Prüfern und Institutionen erhebliche Verunsicherungen hinsichtlich folgender Punkte:

- Übernahme der Sponsorverantwortung
- Abgrenzung altes/neues Verfahren
- Antragstellung bei EK und BOB
- Unterlagenumfang und Unterlagenart
- Fristen
- Versicherung
- Kosten bei der BOB und Ethikkommissionen
- Finanzierung der Studie
- Vorschriften hinsichtlich der Prüfpräparate
- Pharmakovigilanz

Die Verunsicherung, aber sicherlich auch die Unkenntnis der neuen Anforderungen bei vielen Akteuren führen zu erheblichen Verzögerungen bei der Initiierung nicht-kommerzieller klinischer Prüfungen bzw. verhindern diese ganz. Die Einhaltung der Anforderungen ist realisierbar, kostet aber erhebliche finanzielle, zeitliche und personelle Ressourcen.

### **Problemfeld Unterfinanzierung**

Die eingeschränkten finanziellen Mittel durch die öffentlichen Förderer stellen für nicht-kommerzielle klinische Prüfungen ein Hauptproblem dar. Ein Beispiel soll dies verdeutlichen: Für die Finanzierung zentraler Strukturen (z. B. Studienkoordination, Patientenversicherung, Datenbanken, Datenmanagement, Monitoring, Biometrie etc.) bei den Lymphomstudien der Deutschen Krebshilfe werden i.d.R. ca. 700 – 1000 €/Patient bewilligt. Dies sind nach unseren Recherchen lediglich 50% des eigentlich dafür erforderlichen Betrags. Die übrigen 50% werden in der Regel durch Eigenmittel aus den beteiligten wissenschaftlichen Instituten aufgebracht. Die Vergütung für den studienbedingten Mehraufwand bei den beteiligten Kliniken liegt in vielen Studien oftmals unter 250 €/Patient. Diese Fallpauschalen sind nicht kostendeckend und führen zunehmend zu Akzeptanzproblemen.

Die in diesem Beispiel beschriebene Förderung durch die Deutsche Krebshilfe ist dabei im Vergleich zu den meisten anderen nicht-kommerziellen klinischen Prüfungen in anderen Indikationsbereichen noch ausgesprochen komfortabel. Meist müssen solche Studien mit

noch geringeren Mitteln auskommen, was einerseits zu erheblicher finanzieller Abhängigkeit von industriellen Geldgebern führen kann oder die Qualität der Studie beeinträchtigt.

Hier müssen öffentliche Förderer und akademische Einrichtungen aktiv werden und bei der Förderung nicht-kommerzieller klinischer Prüfungen den gestiegenen Aufwand für die Etablierung und Pflege von effizienten SMO-Strukturen (SMO - Site-Management-Organisation) unter anderem über die Fallpauschale berücksichtigen. Dass diese Investitionen sinnvoll sind, beweisen erfolgreich durchgeführte Studien der KKS und ähnlicher Einrichtungen.

### **Problemfeld Übernahme der Sponsorverantwortung**

Mit der 12. AMG-Novelle ist der Begriff des Sponsors einer klinischen Prüfung erstmals für Deutschland rechtsverbindlich definiert (siehe § 4 Abs. 24):

*„Sponsor ist eine natürliche oder juristische Person, die die Verantwortung für die Veranlassung, Organisation und Finanzierung einer klinischen Prüfung bei Menschen übernimmt.“*

Bei zulassungsrelevanten klinischen Prüfungen ist der Sponsor der Studie in der Regel der pharmazeutische Hersteller. Mit den neuen gesetzlichen Vorgaben stellt sich jedoch die Frage, wer bei nicht-kommerziellen klinischen Prüfungen mit rein wissenschaftlichem Interesse die Sponsorfunktion übernimmt. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) bzw. das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) erheben die Forderung, dass bei durch sie geförderten klinischen Prüfungen die Sponsorfunktion von der medizinischen Einrichtung des Studienleiters übernommen wird (siehe BMBF/DFG Programm zur Förderung klinischer Studien: Grundsätze und Verantwortlichkeiten bei der Durchführung klinischer Studien):

*„Die Bewilligung von Mitteln wird daher daran geknüpft, dass die medizinische Einrichtung am Standort des Studienleiters die Verantwortung, Funktionen und Pflichten des Sponsors gemäß Kapitel 5 ICH-GCP Guideline E6 voll inhaltlich wahrnimmt, unbeschadet der Tatsache, dass die Förderorganisation im Rahmen dieser Zuwendung zusätzliche Finanzmittel (Drittmittel) bereitstellt.“*

Es ist zu erwarten, dass auch weitere Förderer (z.B. Krebshilfe), aber auch pharmazeutischen Unternehmen, die eine Teilfinanzierung bei nicht-kommerziellen klinischen Prüfungen übernehmen, diese Forderung zukünftig erheben werden. Demzufolge muss bei nicht-kommerziellen klinischen Prüfungen, die von Angehörigen einer medizinischen Einrichtung initiiert werden, bereits frühzeitig die Übernahme der Sponsorfunktion durch die Einrichtung geregelt werden, um öffentliche oder sonstige Fördermittel für die Durchführung der klinischen Prüfung beantragen zu können.

Für die Übernahme der Sponsorfunktion kommen in Betracht:

1. Natürliche Person (z.B. Prüfer) als Sponsor. Dies ist nicht empfehlenswert, da hier die Privatperson haftet. Für den wissenschaftlich tätigen Arzt mit Aufgaben in der Krankenversorgung, Lehre und Forschung sind die Organisationsstränge zu komplex und die Anforderungen zu umfassend, um diesen Anforderungen gerecht zu werden
2. Sponsor-GmbH: Es wurde bereits mehrere GmbHs durch Studiengruppen, Fachgesellschaften oder Universitäten gegründet. Nachteilig sind der hohe Vertragsaufwand und der Umstand, dass DFG, BMBF, Deutsche Krebshilfe u. a. die Ausstellung von Förderbescheiden an solche Einrichtungen bisher ablehnen.
3. Einrichtung des Studienleiters: in der Regel sind dies die Universität oder – falls eigenständige juristische Person – das Universitätsklinikum. Sie übernehmen die Sponsorfunktion und delegieren einzelne Aufgabenbereiche an die Leiter der klinischen Prüfung, ein KKS oder vergleichbare Institute, Archiv, Labor, Apotheke etc. Wichtig hierbei ist, dass es festgelegte Verfahrensweisen geben muss und dass der Sponsor die Überwachung der delegierten Aufgaben sicherstellt. Die praktische Umsetzung im Hinblick auf die Delegation der Aufgaben kann z.B. durch eine Rahmenvereinbarung zwischen Rektor und Med. Fakultät erfolgen, die einmalig regelt, dass die Universität die Sponsorfunktion übernimmt. Für die jeweilige klinische Prüfung wird dann eine interne Aufgabenzuweisung erstellt, mit der der Sponsor die Aufgaben an Auftragnehmer z.B. LKP, KKS oder andere Einrichtungen überträgt. Die Liste der delegierten Verantwortungsbereiche kann in Form von Checklisten Bestandteil des Vertragswerks sein. Politisch gesehen, sollte hier eine Freistellung der Universitäten von den Risiken erfolgen, da sonst die Übernahme der Sponsorfunktion nicht an allen Einrichtungen umgesetzt werden wird.

Nach einer Umfrage des KKS Mainz, an der neun KKS, zwei Studiengruppen und sechs Kompetenznetze teilnahmen, wird die Übernahme der Sponsorfunktion derzeit unterschiedlich gehandhabt. Folgende Lösungen zur Übernahme der Sponsorfunktion waren oder wurden umgesetzt (Mehrfachnennungen möglich): Universität (7), Kompetenznetze (3), Kliniken (2), Abteilungsleiter (2), Studiengruppen (2), Medizinische Fakultäten (1), Fachgesellschaften (1), LKP (1).

### **Problemfeld Bewertung der Studien durch die Ethikkommission**

Die Verpflichtung zur Einholung einer zustimmenden Bewertung der zuständigen Ethikkommission vor Beginn einer klinischen Prüfung wurde in der 12. AMG-Novelle derart umgesetzt, dass bei multizentrischen Studien eine federführende Ethikkommission im Benehmen mit den weiteren beteiligten Ethikkommissionen eine Bewertung des Forschungsvorhabens formuliert. Als federführend fungiert die Ethikkommission, die für den Hauptprüfer oder Leiter der klinischen Prüfung (LKP) zuständig ist.

Laut "Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung; GCP-V)" obliegt es den beteiligten Ethikkommissionen, die Qualifikation der Prüfer und Eignung der Prüfstellen in ihrem Zuständigkeitsbereich zu prüfen. Der Arbeitskreis Medizinischer Ethikkommissionen hat sich für die Verwendung einheitlicher Antragsformulare und Begleitschreiben und einer definierten Anzahl einzureichender Kopien der Dokumente ausgesprochen. Diese Empfehlung ist sehr zu begrüßen. Leider hat sie sich jedoch bisher noch nicht völlig durchsetzen können, so dass Probleme und Zeitverzögerungen aufgrund des heterogenen Vorgehens auftreten.

Aus unserer Sicht sind die Harmonisierung der einzureichenden Dokumente und des Workflows der Ethikkommissionen notwendig. Die Akzeptanz der Empfehlungen des Arbeitskreises Medizinischer Ethikkommissionen bei allen Ethikkommissionen in Deutschland würde die Antragstellung bei multizentrischen Studien stark vereinfachen. Die gesetzlich geregelten Verantwortlichkeiten und Aufgabenverteilung zwischen federführender und beteiligter EK müssen in der praktischen Umsetzung klarer abgegrenzt werden. Wichtig ist, dass keine über den gesetzlichen Rahmen hinausgehenden Forderungen an die Antragsteller gestellt werden (z. B. Einforderung von Voten zum Datenschutz, Wegeunfallversicherung, Anforderung der Investigator's Brochure, wo die Fachinformation gesetzlich ausreichend ist).

Grundsätzlich wäre zu begrüßen, wenn englische Einträge oder Formblätter akzeptiert würden, damit es bei Studien mit ausländischem Sponsor nicht zu Verzögerungen beim Studienbeginn kommt. Außerdem wäre es von Vorteil, wenn eine Vollmacht des Sponsors für den Antragsteller anerkannt würde. Dadurch werden Verzögerungen und zusätzliche Kosten durch die Übersetzung von Korrespondenz etc. vermieden.

Organisatorisch stellt die Einholung der Qualifikations- und Eignungsnachweise der Prüfer und Prüfzentren vor Antragstellung das größte Problem dar. Da insbesondere in nicht-kommerziellen klinischen Prüfungen häufig mehr als 100 Zentren teilnehmen, kann die Zusammenstellung dieser Unterlagen sehr lange dauern, und viele Personalressourcen beanspruchen.

Die zum Teil nicht unerheblichen Gebühren der einzelnen Ethikkommissionen stellen ebenfalls ein nicht unerhebliches Problem für die in der Regel unterfinanzierten nicht-kommerziellen klinischen Prüfungen dar. Nach unserem Kenntnisstand variieren die Gebühren für die Ethikkommission erheblich. Für die Bewertung einer Studie durch eine federführende EK werden bis zu 5000 € pro Antrag verlangt. Die Arbeit beteiligter Ethikkommissionen muss mit bis zu 1500 € pro Antrag vergütet werden. Einige

Ethikkommission hingegen verlangen für die Bearbeitung nicht-kommerzieller klinischer Prüfungen keine Gebühren.

Es gab bereits Fälle, in denen Prüfzentren nicht in klinische Prüfungen aufgenommen, weil die Gebühren ihrer zuständigen Ethikkommission zu hoch waren.

Bei nicht-kommerziellen klinischen Prüfungen muss die finanzielle Ausstattung bei der Festlegung der Gebühren berücksichtigt werden, insbesondere wenn es sich um Gebühren für beteiligte Ethikkommissionen handelt. Hier sollte unserer Auffassung nach auf die Erhebung von Gebühren ganz verzichtet werden, für die Begutachtung durch die federführende Ethikkommission sollten den Möglichkeiten der nicht-kommerziellen klinischen Prüfungen angemessene und einheitliche Gebührensätze vereinbart werden.

### **Genehmigungsverfahren bei der Bundesoberbehörde (BOB)**

Vor Beginn einer klinischen Prüfung muss nicht nur die zustimmende Bewertung der zuständigen Ethikkommission eingeholt werden, sondern auch die Genehmigung durch die Bundesoberbehörde vorliegen.

Bei der Bundesoberbehörde (BfArM oder PEI) müssen neben den auch für die EK notwendigen Unterlagen, zusätzlich umfangreiche Informationen zu den Prüfpräparaten in Form eines Dossiers (Investigational Medicinal Product Dossier – IMPD) eingereicht werden. Vom Gesetzgeber sind Erleichterungen für die einzureichenden Unterlagen vorgesehen, falls ausschließlich bereits zugelassene Medikamente geprüft werden sollen, wie es in nicht-kommerziellen klinischen Prüfungen meist der Fall ist. Bei der Anwendung innerhalb der Zulassung und wenn keine weiteren Herstellungsschritte notwendig sind, genügt in der Regel die Einreichung der Fachinformation (summary of product characteristics, SmPC) des jeweiligen Medikaments. Im Falle weiterer Herstellungsschritte (z.B. Verblinden, Umpacken, Kennzeichnen) muss eine verkürzte Version des IMPD beigelegt werden.

Von Bedeutung für die gering-budgetierten nicht-kommerziellen klinischen Prüfungen ist der Wegfall der bisherigen Regelung zur Gebührenbefreiung (persönliche Gebührenfreiheit nach §8, Abs. 1 Nr. 2 VwKostG)<sup>2</sup> bei aus öffentlichen Mitteln finanzierten klinischen Prüfungen. Die Höhe der Gebühren ist in der „1. Verordnung zur Änderung der AMG-Kostenverordnung“<sup>3/4</sup> festgelegt. Vor dem Hintergrund der Zielsetzung, dass Genehmigungen klinischer Prüfungen im Sinne der Patientensicherheit erfolgen und kein Verfahrensunterschied in Abhängigkeit des einreichenden Sponsors besteht, werden nun auch bei nicht-kommerziellen klinischen Prüfungen Gebühren für die Genehmigung fällig. Die Genehmigung nachträglicher Änderungen (Amendments) und die Bewertung der jährlich einzureichenden Berichte zur klinischen Prüfung sind ebenfalls gebührenpflichtig.

Abschließend kann an dieser Stelle festgehalten werden, dass die Zusammenarbeit mit der BOB bislang als positiv eingeschätzt wird. Die Bearbeitung der Anträge erfolgt zeitgerecht und im Falle von Problemen bei formalen oder inhaltlichen Mängeln gibt es kompetente Unterstützung seitens der Sachbearbeiter der Behörde.

### **Problemfeld Probandenversicherung**

In den vergangenen Monaten scheinen sich die Konditionen für die Probandenversicherung erheblich verschlechtert zu haben. So wurden beispielsweise Rahmenverträge mit der Deutschen Krebsgesellschaft und der Max-Planck-Gesellschaft im Januar 2005 gekündigt. Es ist aktuell schwierig, nicht-kommerzielle klinische Prüfungen zu angemessenen Prämien zu versichern. Dies gründet sich u.a. auf die pauschale Risikoeinschätzung durch die Versicherungsgesellschaften, die z. Zt. analog zu zulassungsrelevanten Studien durch formale Kategorisierung der Studien erfolgt, und die beispielsweise dazu führt, dass pädiatrisch-onkologische Studien der Kategorie mit höchstem Risiko zugeordnet werden. Die folgenden Beispiele dienen der Verdeutlichung:

In einer klinischen Prüfung zur Therapieoptimierung bei Jungen mit Morbus Hodgkin und Qualitätssicherstellung der Behandlung bei Mädchen wird ein neues Schema mit zugelassenen Substanzen (Antrag nach 12. AMG-Novelle) untersucht. Die Prämie für die Probandenversicherung dieser Pilotstudie beträgt ca. 500€/Patient. Die Finanzierung der klinischen Prüfung erfolgt vollständig aus Spendenmitteln, die eigentlich der Forschung zugute kommen sollen, welche die Behandlung krebskranker Kinder verbessern soll.

Für die an diese Studie anschließende randomisierte, multizentrische Hauptstudie läuft das Antragsverfahren bei der Deutschen Krebshilfe. Budgetiert wurden ursprünglich Kosten für die Versicherung entsprechend dem Pauschalansatz der Deutschen Krebsgesellschaft vom Januar 2004. Danach wurden ursprünglich für die Prämienberechnung bei 1350 Patienten ca. 15 €/Patient, insgesamt also 20.250€ veranschlagt. Die der Rechnung zugrunde liegende Rahmenversicherungsvereinbarung wurde jedoch zum Januar 2005 gekündigt. Nach aktuellen Daten liegt für die geplante Studie ein Kostenvoranschlag für eine Probandenversicherung in Höhe von ca. 220 €/Patient vor. Dies bedeutet, dass für die Probandenversicherung insgesamt 297.000€ aufgebracht werden müssten, was ca. 20% des insgesamt beantragten Budgets für die Studie entspricht. Dieser Fall ist kein Einzelfall, er spiegelt Erfahrungen wider, die jetzt auf breiter Front berichtet werden.

Diese Problematik bedarf angesichts der eingeschränkten finanziellen Ressourcen von nicht-kommerziellen klinischen Prüfungen und der Verwendung von öffentlichen Mitteln und Spendengeldern dringend einer Lösung. Probandenversicherungen dieser Größenordnung können ernsthaft zu einer Lähmung der nicht-kommerziellen klinischen Forschung führen.

### **Problemfeld Monitoring**

In der 12. AMG-Novelle und der GCP-Verordnung selbst finden sich keine expliziten Vorgaben zur Durchführung von Qualitätssicherungsmaßnahmen, sondern nur der Verweis, dass bei klinischen Prüfungen von allen Beteiligten die Anforderungen der guten klinischen Praxis einzuhalten sind (AMG § 40 Absatz 1).

In der ICH-GCP-Leitlinie E6 (Kapitel 5.18.3) hingegen ist die Sicherstellung eines adäquaten Monitorings als eine der wesentlichen Verantwortlichkeiten des Sponsors genannt. *„Der Sponsor stellt sicher, dass die klinische Prüfung angemessen überwacht wird. Der Sponsor legt Umfang und Art des Monitoring fest, basierend auf Überlegungen zu z.B. Zielsetzung, Zweck, Design, Komplexität, Verblindung, Umfang und Zielparameter der klinischen Prüfung.“*

Da das Monitoring vor Ort sehr kostenintensiv ist, stellt sich für die nicht-kommerziellen klinischen Prüfungen die Frage, wie sich ein GCP-konformes Monitoring ökonomisch sinnvoll realisieren lässt. Diese Frage lässt sich nicht pauschal beantworten. Um hier empirische Daten als Grundlage für ein differenziertes Vorgehen zu erhalten, wird gegenwärtig im Rahmen der Telematikplattform für medizinische Forschungsnetze (TMF e.V.) ein Projekt geplant, das verschiedene, studienangepasste Monitoring-Strategien evaluieren soll. Es ist zu erwarten, dass die Ergebnisse dieses Projektes für die Qualitätssicherung durch Monitoring einen richtungweisenden Charakter erlangen werden. Die Bundesoberbehörde hat Interesse an der Mitwirkung an diesem Projekt geäußert und auch die Ethikkommissionen sind herzlich eingeladen, sich hier einzubringen.

### **Problemfeld Safety-Reporting**

Die Anforderungen der GCP-V widersprechen in einigen Punkten den Vorgaben der „Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use“ der Europäischen Union vom April 2004. Zusätzlich führen unklare Definitionen insbesondere der Selektionskriterien: Source (Herkunft der Meldung), Adressat (an wen, wann?) und Verdachtsfall in der Detailed Guidance dazu, dass jeder EU-Mitgliedstaat andere Meldungen generiert. Die Meldeverpflichtungen für alle an einer klinischen Prüfung mit Arzneimitteln beteiligte Personen und Einrichtungen müssen dringend klarer definiert werden, die GCP-V ist an die europäischen Bestimmungen anzupassen.

Der hohe administrative Aufwand beim SAE-Management stellt eine aktuelle Erschwernis für die Durchführung von nicht-kommerziellen klinischen Prüfungen dar. Einzelne Regelungen, wie die der unverzüglichen Benachrichtigung der Prüfer über alle aufgetretenen SUSARs, sollten überprüft werden. Unseres Erachtens führen diese nicht zu einer substanziellen Verbesserung der Patientensicherheit, sondern eher dazu, dass wichtige Signale durch die

Flut teilweise nicht relevanter Meldungen nicht mehr wahrgenommen werden. Zusammenfassende Sicherheitsberichte an die Prüfer sollten dem verfolgten Ziel besser genügen.

Zur Etablierung einer elektronischen Unterstützung des SAE-Managements und eines elektronischen Berichtssystems für SUSARs wird im Rahmen eines Projektes der Telematikplattform medizinischer Forschungsnetze e.V. (TMF) derzeit nach einer für die Zwecke der Mitgliedsnetze sinnvollen Softwarelösung gesucht.

### **Problemfeld Herstellung und Kennzeichnung von Prüfpräparaten**

Die GCP-Verordnung erlaubt im § 5 Abs. 8 bei Prüfpräparaten, die bereits zugelassen sind und die ohne zusätzliche Herstellungsmaßnahmen in der klinischen Prüfung zum Einsatz kommen, auf besondere Kennzeichnungen des Prüfpräparates zu verzichten, soweit es das Konzept der klinischen Prüfung erlaubt. Wichtige Angaben (§ 5 Abs. 1 GCP-V) können in einem solchen Fall in einem Begleitdokument aufgeführt werden. Dies stellt eine deutliche Erleichterung für nicht-kommerzielle klinische Prüfungen dar und findet bereits breite Anwendung.

Im Bereich der Versorgungsforschung, wo Behandlungsschemata oftmals lediglich Wirkstoffe und deren Dosierung vorgeben, ergibt sich trotz dieser Erleichterung eine Schwierigkeit. Hier verordnen die Prüfer Handelspräparate, welche durch die Klinikapotheke gestellt bzw. durch die Kassen finanziert werden. Dadurch sind bestimmte Angaben zu den Prüfpräparaten, insbesondere zu den Chargenbezeichnungen, und damit die Sicherstellung der Rückverfolgbarkeit nur bedingt möglich. Die weiteren, nach § 5 Abs. 1 GCP-V geforderten, notwendigen Hinweise, beispielsweise zu den zu erwartenden Nebenwirkungen, zur Anwendung des Arzneimittels etc. können auch hier in der Patienteninformation beschrieben werden. Für solche Spezialfälle wäre daher eine Spezifizierung der gesetzlichen Vorgaben hinsichtlich der Anforderungen zur Rückverfolgbarkeit wünschenswert.

### ***Zur Zukunft nicht-kommerzieller klinischer Forschung in Deutschland und Europa***

Die Kommissionsrichtlinie 2005/28/EG vom 08.04.2005 „zur Festlegung von Grundsätzen und ausführlichen Leitlinien der guten klinischen Praxis für zur Anwendung am Menschen bestimmte Prüfpräparate sowie Anforderungen für die Erteilung einer Genehmigung zur Herstellung oder Einfuhr solcher Produkte“ ist Teil der so genannten „Implementing Texts“ der Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates. Die Richtlinie muss bis zum 29.01.2006 durch die Mitgliedsstaaten in nationales Recht umgewandelt werden. Sonderregelungen für nicht-kommerzielle klinische Prüfungen sind hier bei der Genehmigung der Herstellung und Einfuhr von Prüfpräparaten und beim Anlegen und Pflegen des Trial Master File festgeschrieben. Gefordert werden weiterhin Sonderregelungen hinsichtlich Herstellung/Kennzeichnung der Prüfpräparate und der essentiellen Dokumente. Die Richtlinie hebt den Sonderstatus der nicht-kommerziellen klinischen Forschung besonders hervor. Derzeit werden durch die Kommission Leitlinien zu diesem Thema erarbeitet.

Auf europäischer Ebene wurde spezifischen Problemfeldern in nicht-kommerziellen klinischen Prüfungen damit Rechnung getragen und man ist um Lösungen bemüht, welche einerseits die Studienteilnehmer schützen und die Validität der Daten sicherstellen, andererseits aber die gering budgetierten Studien in der nicht-kommerziellen klinischen Forschung auch weiterhin möglich machen. Diesen Bemühungen sollte auf nationaler Ebene entsprochen werden.

### ***Nicht-kommerzielle klinische Forschung nach der 12. AMG-Novelle – Resümee***

Auch wenn in der 12. AMG-Novelle für nicht-kommerzielle klinische Prüfungen in einigen Aspekten Erleichterungen gegenüber Zulassungsstudien verankert wurden, ist doch ein deutlich erhöhter zeitlicher, personeller und damit finanzieller Aufwand notwendig, um den auf der Umsetzung der Richtlinie 2001/20/EG beruhenden formalen Anforderungen nachkommen zu können. Die 12. AMG-Novelle fördert dadurch indirekt qualitativ hochwertige Studien, denn es ist zu erwarten, dass Personen und Einrichtungen, die nicht in der Planung und Durchführung klinischer Prüfungen erfahren sind, bereits am komplexen Antragsverfahren scheitern. Um die weitere Durchführbarkeit der für die stetige Verbesserung der Versorgungsforschung hoch relevanten nicht-kommerziellen klinischen Prüfungen zu sichern, bedürfen aber die nachfolgend aufgeführten Punkte unserer Auffassung nach weiterhin dringend einer Lösung:

- bessere finanzielle Ausstattung der nicht-kommerziellen Studien durch die öffentliche Hand und andere Förderer
- Nutzung und Verbesserung der vorhandenen Infrastrukturen (z.B. KKS) durch akademische Studiengruppen

- Regelungen zur Übernahme der Sponsorfunktion durch Universitäten bzw. Länder
- Entwicklung und Akzeptanz kosten-effizienter Monitoring-Strategien
- Verbesserung der Vorgaben zum SAE-Management
- Schaffung angemessener Versicherungsbedingungen durch Versicherungswirtschaft und Politik,

In einem kontinuierlichen, transparenten und lösungsorientierten Dialog zwischen Ethikkommissionen, nationalen und regionalen Behörden, Wissenschaftlern, Industrie und nicht zuletzt Patientenorganisationen können Lösungen für die oben genannten Probleme gefunden werden. Die Ethikkommissionen sind eingeladen, in den diesbezüglichen Projekten (z.B. SAE-Management, Monitoring) sowie in den Fortbildungsmaßnahmen des KKS-Netzwerks mitzuwirken und sich so in Kooperation an der Lösungsfindung zu beteiligen.

Abschließend möchten wir festhalten, dass die 12. AMG-Novelle nicht zum befürchteten Zusammenbruch von nicht-kommerziellen klinische Prüfungen geführt hat. Die Zahl von über 200 Anträgen im DFG/BMBF-Förderprogramm für Klinische Studien 2005 macht die ungebrochene Nachfrage und die hohe Forschungsaktivität deutlich. Allerdings sind die Anforderungen nachweisbar höher geworden, was zu einem deutlich höheren Aufwand führt. Es wird kurzfristig darum gehen, einerseits durch die Vereinfachung von unnötig komplizierten Regelungen (z.B. uneinheitliche Anforderungen der Ethikkommissionen zur Antragstellung) und ungerechtfertigte Behinderungen (z.B. unangemessen hohe Prämien für Probandenversicherungen) einerseits, dem Aufbau von kompetenten Infrastrukturen und problemorientierten Lösungsstrategien (z.B. Übernahme der Sponsorverantwortung durch die Universität, KKS-ähnliche Strukturen, studienadaptiertes Monitoring) und einem adäquat angepassten öffentlichen Funding auf diese Herausforderungen zu reagieren.

- 
- <sup>1</sup> Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D, Tesch H, Herrmann R, Dorken B, Muller-Hermelink HK, Duhmke E, Loeffler M for the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG) (2003); NEJM 23; Volume 348; 2386-2395
- <sup>2</sup> Verwaltungskostengesetz (VwKostG) vom 23.6.1970 (BGBl. I 1970 S. 821), zuletzt geändert durch Art. 4 des Gesetzes vom 05. Oktober 1994 (BGBl. I 1994 S. 2911)
- <sup>3</sup> Kostenverordnung für die Zulassung von Arzneimitteln durch das BfArM und das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit vom 10.12.2003, BGBl I 2003 Nr. 59 vom 16.12.2003
- <sup>4</sup> Erste Verordnung zur Änderung der AMG-Kostenverordnung vom 21.12.2004, BGBl I 2004 Nr. 73 vom 28.12.2004