



Stellungnahme der Bundesärztekammer

zum Konsultationspapier der Europäischen Kommission vom 09.02.2011
zur "Clinical Trials Directive" 2001/20/EC

Berlin, 26.05.2011

Korrespondenzadresse:

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Vorbemerkung

Die nachfolgende Stellungnahme der Bundesärztekammer befasst sich mit dem Konsultationspapier der Europäischen Kommission zur Revision der ‚Clinical Trials Directive‘ 2001/20/EC vom 9. Februar 2011 (SANCO/C/8/PB/SF D(2011) 143488, nachfolgend als Konsultationspapier bezeichnet. Sie bezieht sich auf die jeweils im Konsultationspapier aufgeworfenen Fragestellungen, die in ihrer Reihenfolge und Nummerierung beibehalten und in der Stellungnahme im Wortlaut zitiert werden.

Die Stellungnahme beruht auf einer schriftlichen Umfrage unter den Mitgliedern der Ständigen Konferenz der Geschäftsführungen und der Vorsitzenden der Ethik-Kommissionen der Landesärztekammern, die sich aus den Ethik-Kommissionen der Landesärztekammern zusammensetzt und darüber hinaus mit weiteren Ethik-Kommissionen unterschiedlicher Trägerschaft zusammenarbeitet.

Auch zu dem öffentlichen Konsultationspapier der Europäischen Kommission „Assessment of the Functioning of the ‚Clinical Trials Directive‘ 2001/20/EC“ vom 9. Oktober 2009 (ENTR/F/2/SF D(2009) 32674) hat die Bundesärztekammer seinerzeit Stellung genommen. Damals wurde angemerkt, in Deutschland sei die Umsetzung der Richtlinie 2001/20/EC in nationales Recht mit einem verbesserten Schutz der Studienteilnehmer einhergegangen, die ethischen Grundvoraussetzungen bei der Durchführung klinischer Arzneimittelprüfungen konnten verbessert werden. Genannt wurden dabei insbesondere das gestiegene Schutzniveau durch die Angleichung des Sicherheitsstandards bei sogenannten Therapieoptimierungsstudien mit Arzneimitteln im Rahmen ihrer Zulassung, die Umsetzung paralleler Bewertungsverfahren mit differenzierten Prüfaufträgen für die zuständige Behörde und die Ethik-Kommission sowie die Festschreibung allgemeingültiger Qualitätsstandards durch die gesetzliche Verankerung definierter Versagungsgründe und die Möglichkeit des Widerrufs oder der Zurücknahme der Genehmigung oder zustimmenden Bewertung durch die Bundesoberbehörde oder die zuständige Ethik-Kommission.

Die Bundesärztekammer begrüßt ausdrücklich den von der Europäischen Kommission initiierten Konsultations- und Diskussionsprozess zu einer Revision der Clinical Trials Directive auf der Grundlage der Erfahrungen seit dem Erlass der Richtlinie 2001/20/EG und bedankt sich für die Möglichkeit der Stellungnahme im Rahmen des öffentlichen Konsultationsverfahrens. Auch die nun geltende Zuordnung des Revisionsverfahrens zur Clinical Trials Directive zum Generaldirektorat „Gesundheit und Verbraucher – SANCO“ (Directorate General „Health & Consumers – SANCO“) wird von der Bundesärztekammer begrüßt.

1.) Consultation Item No. 1:

Do you agree with this appraisal? Please comment.

Für Consultation Item No. 1 geht das Konsultationspapier davon aus, dass zusätzliche Kosten einerseits durch Versendung weitgehend identischer Unterlagen an mehrere Mitgliedsstaaten entstehen. Andererseits geht das Konsultationspapier davon aus, dass unterschiedliche Auslegungen der Clinical Trials Directive in den Mitgliedsstaaten zu voneinander abweichenden und ggf. widersprüchlichen Ergebnissen führen können.

Die Bundesärztekammer bekräftigt ihren Hinweis aus dem Konsultationsverfahren zur Clinical Trials Directive von 2009/10, dass Unterschiede bei den einzureichenden Unterlagen häufig durch unterschiedliche Gegebenheiten der nationalen Gesundheitssysteme und Rechtsordnungen zustande kommen. Eine Harmonisierung dieser Unterschiede zeichnet sich derzeit nicht ab. Eine „single submission“ muss daher so ausgestaltet sein, dass diesen notwendigen Unterschieden bereits bei der Antragstellung Rechnung getragen wird.

Das gilt insbesondere für die Unterlagen, welche die Ethik-Kommissionen für ihre Bewertung benötigen. Im Konsultationspapier wird auf Seite 4 zwei Mal ausgeführt, „ethical issues clearly fall within the ambit of Member States“, einmal verbunden mit dem Zusatz „and should remain there“. Etwaige Harmonisierungen hinsichtlich der Verfahrensweisen der Ethik-Kommissionen bei der Beratung klinischer Studien bedürfen daher zwingend der Einbettung in den nationalen Rechts- und Werterahmen.

Zu einer „single submission“ möchte die Bundesärztekammer zudem anmerken:

In Deutschland bestehen Erfahrungen mit der Einrichtung eines einheitlichen elektronischen Portals zur Einreichung von Anträgen für klinische Studien zu Medizinprodukten. Im Mai 2010 wurde ein nationales Portal zur einheitlichen Einreichung klinischer Studienanträge mit Medizinprodukten bei der zuständigen Bundesbehörde und der Ethik-Kommission eingerichtet. Die Erfahrungen mit diesem Portal konnten die Erwartungen nicht in allen Punkten erfüllen. So hat sich der bürokratische Aufwand durch das elektronische Verfahren weniger verringert als auf die national zuständigen Behörden und die Ethik-Kommissionen verlagert. Auch hat sich gezeigt, dass sich die Möglichkeiten der flexiblen, unbürokratischen und zeitnahen Fehlerkorrektur durch das elektronische Einreichungsportal verringert haben. Der Nachbearbeitungs- und Ergänzungsaufwand hat sich auf Seiten der Sponsoren dadurch erhöht.

Die Erfahrungen mit dem in Deutschland eingeführten Portal legen nahe, dass eine nennenswerte Verringerung der administrativen Arbeitslast durch ein einheitliches Antragsportal eine gründliche Planung und eine ausgedehnte Pilotphase (> 1 Jahr) mit allen Beteiligten sowie die Verfügbarkeit von ausreichendem und entsprechend geschultem Personal zwingend voraussetzt. Zusätzlich würden genaue Vorgaben zu den Antragsunterlagen für eine „single submission“ dazu beitragen, Nachfragen und Überarbeitungsaufwand gering zu halten.

Ferner ist ein Teil der Unterlagen zwingend in der jeweiligen Landessprache vorzulegen (z. B. Patienteninformation, Rekrutierungsmaterial, Tagebücher, Studienausweise etc.). Die-

se Voraussetzung erfordert einen zentralen sowie einen landesspezifischen Teil in der einzu-richtenden Datenbank, für die zudem unterschiedliche Zugriffsrechte zu regeln sind. Zudem sind nationale datenschutzrechtliche Belange zu berücksichtigen, da in der Datenbank personenbezogene Daten abgelegt werden (z. B. Qualifikationsnachweise).

Wie im Konsultationspapier selbst erwähnt wird, besteht durch die *Voluntary Harmonised Procedure (VHP)* seit einiger Zeit auf freiwilliger Basis die Möglichkeit zur parallelen Einreichung von Studienanträgen zur behördlichen Genehmigung in allen teilnehmenden Mitgliedsstaaten. Dieses freiwillige Instrument wird durch die Antragsteller jedoch in eher geringem Umfang genutzt. Es ergibt sich daher die Frage, ob der mit der Einrichtung eines einheitlichen Antragsportals für die EU verbundene Verwaltungsaufwand in einem angemessenen Verhältnis zum möglichen Nutzen stehen wird, zumal 78 % der klinischen Studien in der EU ohnehin mononational durchgeführt werden (vgl. Tabelle 3 im Annex des Konsultationspapiers).

2.) Consultation Item No. 2:

Do you agree with this appraisal? Please comment.

Unterschiedliche Bewertungen der Mitgliedstaaten beruhen in der Regel auf deren jeweiligen gesetzlichen Rahmenbedingungen, ethischen Überzeugungen oder auch verschiedenen Standards in der medizinischen Versorgung. Bewertungsunterschiede zwischen den Mitgliedsstaaten sind daher nicht grundsätzlich durch das Genehmigungsverfahren, sondern vielmehr durch unterschiedliche ethische Grundprinzipien bedingt. Pläne, die Anwendung der Clinical Trials Directive bei der inhaltlichen Bewertung zu vereinheitlichen, müssen berücksichtigen, dass es das Recht der Mitgliedsstaaten ist, im Einzelfall höhere Standards der gesundheitlichen Versorgung und höhere nationale Schutzniveaus für die Sicherheit von Studienteilnehmern vorzusehen. Diesen Gegebenheiten wird ein „separate assessment“ am ehesten gerecht.

Aus Sicht der Bundesärztekammer ist ein Vorbehalt für die jeweils zuständige Behörde und Ethik-Kommission, auf nationaler Ebene eine eigene Prüfung und Entscheidung durchführen zu können, nach wie vor zwingend notwendig (vgl. auch unsere Antwort zu Consultation item Nr. 1).

Im Übrigen mag die geringe Akzeptanz des harmonisierten Verfahrens über die VHP ein Indiz dafür sein, dass die durch getrennte Bewertungen verursachten Schwierigkeiten („*difficulties created by independent assessments*“) tatsächlich weniger hinderlich sind als häufig vorgetragen.

3.) Consultation Item No. 3:

Do you agree with this appraisal? Please comment.

Wir stimmen dieser Bewertung zu. Getrennte Bewertungen sind unabdingbar, um ethische, nationale und lokale Sichtweisen auf klinische Prüfungen, z. B. in Bezug auf nationale Besonderheiten im Behandlungsstandard sicherzustellen. Die Prüfung und Entscheidung durch die zuständige Behörde sowie die Ethik-Kommission des jeweiligen Mitgliedsstaats ist daher nach wie vor zwingend notwendig.

Im Vordergrund steht bei klinischen Prüfungen der Schutz der Rechte und des Wohlergehens der Studienteilnehmer (vgl. auch Erwägungsgrund 2 der Clinical Trials Directive). Maßstab sind, neben den Normen des Unionsrechts, die sie ausführenden und ergänzenden nationalstaatlichen Normen sowie die ethischen Überzeugungen der einzelnen Mitgliedsstaaten. Zum Schutz der Prüfungsteilnehmer dürfen Mitgliedsstaaten auch über die Anforderungen der Clinical Trials Directive hinausgehen (vgl. Art. 3 Abs. 1 der Clinical Trials Directive). Die Diskussion um Verfahrensvereinheitlichung darf den Blick auf diese zentralen Aufgaben von Behörden und Ethik-Kommissionen nicht verschleiern.

Auch teilen wir die Befürchtung, dass das aufwändige Verfahren einer zentralen Bewertung u. a. aus Kostengründen insbesondere akademische Forscher abschrecken könnte.

4.) Consultation Item No. 4:

Is the above catalogue complete?

5.) Consultation Item No. 5:

Do you agree to include the aspects under a), and only these aspects, in the scope of the CAP?

Die Consultation items Nr. 4 und 5 werden aus Sachgründen gemeinsam beantwortet.

(a) Zum Anwendungsbereich der CAP

Die Bundesärztekammer begrüßt ausdrücklich die Feststellung in der vorläufigen Bewertung („*preliminary appraisal*“) zu Abschnitt 1.3 des Konsultationspapiers, dass die Einrichtung eines einheitlichen Einreichungsverfahrens an dem grundsätzlichen Prinzip festhält, ethische Belange im Geltungsbereich der EU-Mitgliedsstaaten zu belassen („*It would respect that, as a basic rule, ethical issues clearly fall within the ambit of Member States*“).

In Artikel 2(k) der Clinical Trials Directive wird die Ethik-Kommission definiert als:

„*an independent body (...) whose responsibility it is to protect the rights, safety and wellbeing of human subjects involved in a trial and to provide public assurance of that protection*“.

Vor diesem Hintergrund hat die Bundesärztekammer Zweifel, ob die im Konsultationspapier vorgeschlagene verfahrensmäßige Trennung zwischen den unter a) genannten Aspekten

einerseits und den unter b) und c) genannten Aspekten andererseits aus inhaltlichen Gründen aufrecht erhalten bleiben kann.

Der ethischen Bewertung eines Studienantrags durch die Ethik-Kommission kommt demnach entscheidende Bedeutung für den Schutz der Studienteilnehmer zu. Diese Bewertung kann im Verfahren nicht von der wissenschaftlichen Bewertung von Risiko und Nutzen getrennt werden¹. Die Risiko-Nutzen-Abwägung wird zwar durch eine sorgfältige Analyse der vorhersehbaren Risiken und des möglichen Nutzens des Prüfpräparats vorbereitet (z. B. Evidenz aus pharmakologischen und toxikologischen Studien, Berichte über frühere klinische Studien, eine Abschätzung der klinischen Signifikanz oder Fragen der Qualität). Diese Analyse ist letztlich deskriptiv.

Eine umfassende Entscheidung, ob die Durchführung einer klinischen Studie vertretbar ist und der Nutzen die Risiken überwiegt (Art. 3 (2) (a) Clinical Trials Directive), lässt sich dagegen nur unter Berücksichtigung der geltenden Rechts- und Werteordnung treffen.

Die Risiko-Nutzen-Abwägung, die nach Art. 6 Abs. 3 (b) der Clinical Trials Directive auch zu den Aufgaben der Ethik-Kommission zählt, ist im Kern eine ethische Frage. Sie ist mit anderen ethischen Aspekten, insbesondere mit den unter Buchstabe b) genannten Punkten (Einwilligung nach Aufklärung, Rekrutierung und Aufwandsentschädigung) untrennbar verbunden. Die notwendige Interdependenz von wissenschaftlicher und ethischer Bewertung muss bei der Erörterung administrativer Fragen stets berücksichtigt werden. Wegen der z. T. unterschiedlichen ethischen Standpunkte der Mitgliedsstaaten eignen sich Wertungsfragen nicht für eine zentrale Entscheidung. Die Bewertung von Nutzen und Risiko können ferner entscheidend von nationalstaatlichen Unterschieden bei der medizinischen Behandlung abhängen. Das ist stets der Fall, wenn bei kontrollierten Studien gegen die (im jeweiligen Mitgliedsstaat übliche) Standardbehandlung geprüft wird.

Vor dem Hintergrund unterschiedlicher ethischer Auffassungen in den einzelnen Mitgliedsstaaten und unterschiedlicher Voraussetzungen für die Risiko-Nutzen-Abwägung durch die Ethik-Kommission ist es unabdingbar, dass die Prüfung der in Abschnitt 1.3.1a) des Konsultationspapiers genannten Punkte – mit Ausnahme der Überprüfung der Herstellung und der Kennzeichnung der Prüfmedikation – auch auf nationaler Ebene durch die Ethik-Kommissionen aller an einer multinationalen klinischen Prüfung teilnehmenden Mitgliedsstaaten geprüft wird. Diese Studienaspekte können daher wie die in den Abschnitten 1.3.1b) und c) genannten Fragestellungen einer CAP nicht unterstellt werden.

Die Bundesärztekammer geht davon aus, dass die Europäische Kommission nicht beabsichtigt, die in Art. 6 Abs. 3 der Clinical Trials Directive genannten Aufgaben von Ethik-Kommissionen, die auf nationalstaatlicher Ebene und nicht zentralisiert wahrgenommen werden, zu ändern.

¹ Relevanz und Anwendungsbereich der Risiko-Nutzen-Bewertung wird in Modul 2, Nr. 6 richtig umschrieben als „Research Ethical Considerations“ (“Identify and state any possible problems that might occur. Present possible gain in knowledge to be obtained in the trial and its importance, possible risks for injuries or distress for the participants. Present your own evaluation of the risk-benefit ratio.”). Vgl. die Empfehlungen der Deklaration von Helsinki (z. B. ss. 6, 9, 14, 15, 16, 17, 20, 21, 24, 29, 31, 32) und ICH-GCP (z. B. ss. 2.3, 2.6, 3.1.2, 3.1.6, 3.1.7).

Um den administrativen Aufwand und die Kosten der Bewertung/Genehmigung multinationaler klinischer Prüfungen dennoch zu reduzieren, könnte die Einrichtung eines CAP für Teilaspekte geeignet sein. Zur Bewertung im Rahmen eines CAP sind von den in Abschnitt 1.3.1a) genannten Aspekten geeignet:

- compliance with the requirements for manufacturing and importation of the medicinal products intended for the clinical trial;
- compliance with the requirements for labelling of the medicinal products intended for the clinical trial.

Um eine willkürliche Auswahl des „Reporting Member State“ zu verhindern, sollte ein an objektiven Kriterien orientiertes Verfahren zur Festlegung des Reporting Member State etabliert werden.

(b) Zur *‘single decision’* als Ergebnis der CAP

Der fünfte Bullet Point auf S. 4 (Abschnitt 1.3) des Konsultationspapiers listet als Endpunkt der CAP eine *„single decision‘ per Member State“* auf, die sowohl die im Rahmen der CAP geprüften als auch die ethischen und lokalen Prüfungsaspekte umfassen soll. Die Formulierung lässt an dieser Stelle offen, ob diese einheitliche Entscheidung auf nationaler Ebene eine unabhängige Versagungskompetenz für eine Studiendurchführung durch die Ethik-Kommission weiterhin zulässt.

Aus Gründen der Sicherheit für Studienteilnehmer in der EU muss es den Ethik-Kommissionen weiterhin möglich sein, die in Artikel 3(3)(a) bis (k) genannten Aspekte zu bewerten und ggf. die Durchführung einer Studie zu versagen. Der Begriff der einheitlichen Entscheidung wäre daher lediglich auf die jeweiligen getrennten Verfahren bei der national zuständigen Behörde und der Ethik-Kommission zu beziehen; an der jeweils unabhängigen und durchgreifenden Entscheidung von Ethik-Kommission einerseits und national zuständiger Behörde andererseits (vgl. Art. 9 (1)) ist unbedingt festzuhalten. Zuständige Behörde und Ethik-Kommissionen haben unterschiedliche Stärken (z. B. in Perspektive und Expertise), die sich gemeinsam zu einem wirkungsvollen Schutz für den Prüfungsteilnehmer ergänzen.

Davon unberührt bleibt die bisherige Regelung aus Art. 7 der Clinical Trials Directive, dass die Mitgliedsstaaten ein Verfahren etablieren sollen, das – unabhängig von der Anzahl der für die Bewertung eines Studienantrags zuständigen Ethik-Kommissionen in diesem Staat – in eine *„single opinion“* der Ethik-Kommissionen für diesen Mitgliedsstaat mündet.

6.) Consultation Item No. 6:

Which of these approaches is preferable? Please give your reasons.

Die nationalstaatlichen Unterschiede im Stand der medizinischen Versorgung müssen in der Entscheidung über die Durchführung einer klinischen Prüfung berücksichtigt werden, damit es nicht zur Gleichbehandlung von im Kern ungleichen Sachverhalten kommt. Die Frage nach dem jeweiligen anerkannten Standard bei der Behandlung einer Erkrankung ist für die Nutzen/Risiko-Abwägung wesentlich, auch z. B. in Bezug auf die Vorenthaltung eines erprobten therapeutischen Verfahrens. Die Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses muss

daher den einzelnen Mitgliedsstaaten vorbehalten bleiben (vgl. unsere Antwort zu Consultation item Nr. 5).

Die Unterschiede im medizinischen Standard in den 27 EU-Mitgliedstaaten sind beträchtlich. Durch eine Mehrheitsentscheidung oder eine Entscheidung durch die Europäische Kommission oder EMA (Option 2 oder 3) würde eine zentralisierte Entscheidung über eine klinische Prüfung (in nur leicht abgeschwächter Form) im Rahmen eines CAP eingeführt.

7.) Consultation Item No. 7:

Which of these three approaches is preferable? Please give your reasons.

Solange das CAP sich ohne Einschränkung (vgl. Item No. 5) auch auf die Nutzen-Risiko-Relation erstreckt und dabei auch die sonst von nationalen Ethik-Kommissionen zu bewertenden Aspekte einschließt, kann die Bundesärztekammer das CAP aus den dargestellten Gründen insgesamt nicht befürworten. Werden dagegen – wie hier vorgeschlagen – Differenzierungen vorgenommen, um den nationalstaatlichen Unterschieden und den Aufgaben der Ethik-Kommission Rechnung zu tragen, ist aus der Sicht der Bundesärztekammer Option 3 („CAP is optional“) zu bevorzugen. Entsprechend unserer Antwort zu Consultation item Nr. 6 wäre voranzusetzen, dass unterschiedliche Entscheidungen einzelner Mitgliedstaaten jeweils berücksichtigt werden.

Selbst eine optionale Anwendung des CAP sollte auf solche Studien beschränkt bleiben, die in mindestens zwei Mitgliedsstaaten durchgeführt werden (entsprechend den Angaben in Tabelle 3 im Annex des Konsultationspapiers betrifft dies 22 % der Studien). Hierfür spricht einerseits das in der EU geltende Subsidiaritätsprinzip (Art. 3b Abs. 1 und 3 EUV). Andererseits können im Vergleich zu einer Antragseinreichung nach nationalen Bestimmungen bei mononationalen, über das CAP bearbeiteten Studienanträgen auch die administrativen Kosten steigen. Da auf S. 12 des Konsultationspapiers der Europäischen Kommission aus dem Jahr 2009 („Assessment of the Functioning of the ‚Clinical Trials Directive‘ 2001/20/EC“) administrative Kosten für klinische Studien als eine der wichtigsten Gründe für eine mögliche Revision der Clinical Trials Directive aufgeführt werden, sollte die Anwendung des CAP auf multinationale Studien in der EU beschränkt werden.

Wie in der Antwort zu Consultation item Nr. 5 ausgeführt ist, sind einige Aspekte der Genehmigung klinischer Prüfungen in besonderem Maße für ein CAP geeignet, insbesondere in Bezug auf die Qualität und Kennzeichnung der Prüfmedikamente. Vor dem Beginn der Durchführung einer Studie in einem Mitgliedsstaat muss die zustimmende Bewertung der zuständigen Ethik-Kommission einschließlich einer Bewertung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses vorliegen.

Im Übrigen muss bezweifelt werden, dass hinreichender Regelungsbedarf für die Einführung eines allgemein verpflichtenden europäischen Verfahrens besteht. Eine deutliche Harmonisierung der Entscheidungen der einzelnen Mitgliedsstaaten zu multinationalen klinischen Studien kommt bereits dadurch zustande, dass die zuständigen Behörden aller Mitgliedsstaaten verpflichtet sind, die Leitlinien der Europäischen Kommission und der EMA sowie die

Deklaration von Helsinki in der Fassung von 1996 bei der Entscheidung über den Antrag einzuhalten (vgl. Art. 288 Abs. 5 AEUV, Art. 3 Abs. 2 und Art. 4 der Richtlinie 2005/28/EG).

8.) Consultation Item No. 8:

Do you think such a pre-assessment is workable in practice? Please comment.

(a) Zum *Tacit approval*

Die Bundesärztekammer teilt die Auffassung, dass ein *Tacit approval* nicht sachgerecht ist. Im Interesse der Eindeutigkeit einer erteilten Genehmigung und der Sicherheit der Studien-durchführung soll eine ausdrückliche Entscheidung ergehen.

(b) Zu den *Timelines*

Es bestehen keine grundsätzlichen Bedenken gegen die Einführung fester Fristen. Die Fristen müssen jedoch von ausreichender Dauer sein. Es kann nicht allgemein davon ausgegangen werden, dass die Bewertung nachträglicher Änderungen grundsätzlich weniger Aufwand, Zeit oder Sorgfalt erfordere als die Bewertung des ursprünglichen Antrags. Zwar betreffen manche Amendments nur isolierte Aspekte der klinischen Prüfung. In anderen Fällen können durch ein Amendment aber auch weitreichende Änderungen der klinischen Prüfung insgesamt eingeführt werden, die eine vollständige Neubewertung erforderlich machen. Es lässt sich belegen, dass zu kurze Fristen zwar zu einer frühzeitigen Entscheidung führen, die Qualität der Entscheidung u. U. aber erheblich beeinträchtigen.

Die im deutschen Recht eingeführte Frist von 20 Tagen für die Bewertung nachträglicher Änderungen hat sich als unzureichend für die Bewertung eines komplexen Amendments erwiesen. Die Bundesärztekammer rät daher zur Zurückhaltung bei der Einführung verkürzter Fristen für die Bewertung von Amendments.

(c) Zu einem *Pre-assessment* für „*type-A trials*“

Ein risiko-adaptierter Ansatz für die regulatorischen Verfahren erscheint auf den ersten Blick attraktiv. Es bestehen jedoch Unklarheiten in Bezug auf die Details des vorgeschlagenen *pre-assessments*. Insbesondere:

- Die genannten Kriterien für „insignificant additional risk“ und „normal clinical practice“ sind nicht hinreichend bestimmt, um diese Feststellungen im konkreten Einzelfall treffen zu können. Ferner ist unklar, welche Stelle hierüber entscheiden soll.

Nach Art. 6 Nr. 3(a) der Clinical Trials Directive obliegt es der Ethik-Kommission zu berücksichtigen, „*whether the evaluation of the anticipated benefits and risks as required under Article 3(2)(a) is satisfactory and whether the conclusions are justified*“. Diese Abwägung bedarf einer umfassenden Bewertung der klinischen Prüfung z. B. im Vergleich zu der in dem Mitgliedsstaat üblichen Standardtherapie im konkreten Einzelfall, und sie gehört zu den Kernaufgaben der Ethik-Kommissionen. Es ist nicht ersichtlich, wie mit hinreichender Sicherheit eine a-priori-Klassifikation einer Studie als „*type-A trial*“ ohne die beschriebene sorgfältige Abwägung von Nutzen und Risiken möglich wäre.

- Hinsichtlich des Vorliegens einer Zulassung eines zu prüfenden Arzneimittels in einem Mitgliedsstaat ist zu bedenken, dass sich die Maßstäbe für die Zulassungsentscheidung nach dem jeweiligen medizinischen Standard unterscheiden können. Sollte dieses Kriterium zur Anwendung kommen, wäre vorzusehen, dass die Prüfung im Rahmen der Zulassung erfolgt und eine europaweite Zulassung auf der Grundlage der Verordnung 726/2004 oder eine Zulassung in allen Mitgliedstaaten vorliegt, in denen die Prüfung durchgeführt werden soll.
- Erfahrungen aus der Vergangenheit haben eindrucksvoll gezeigt, dass selbst zum Zeitpunkt der Zulassung eines neuen Arzneimittels dessen Sicherheit und klinischer Nutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte häufig noch nicht umfassend erprobt sind. Einige Beispiele seien nachfolgend aufgeführt.
 - Der im Jahr 1999 im deutschen Markt als Schmerzmittel eingeführte Wirkstoff Rofecoxib (Vioxx®) wurde auf Grund eines nach Zulassung bekannt gewordenen kardiovaskulären Schädigungspotenzials im September 2004 wieder vom Markt genommen. Zwischenzeitlich hatte der Wirkstoff zu den umsatzstärksten Arzneimitteln gezählt. Nach kritischer Bewertung der gesamten Wirkstoffklasse wurden später auch weitere Cox₂-Hemmer vom Markt genommen.
 - Mit der Empfehlung eines Ruhens der Zulassung von Rosiglitazon (Avandia®), einem oralen Antidiabetikum aus der Wirkstoffklasse der Glitazone, beendete die EMA im September 2010 eine Neubewertung von Daten wegen des ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses (u. a. kardiovaskuläre Risiken) mit der Empfehlung, die Zulassung ruhen zu lassen.
 - Die wechselvolle Geschichte des seit vielen Jahrzehnten bekannten und umstrittenen Analgetikums Metamizol innerhalb der EU bezeugt die große Variabilität der Einschätzung seines Risikopotenzials. Sie demonstriert auch die Schwierigkeiten, bei unterschiedlichem Zulassungsstatus einstimmig ein Risikoniveau festzulegen.

Die dargestellten Argumente und Beispiele zeigen, dass außerhalb der eindeutig bestimm-
baren Kriterien, die bereits jetzt eine risikoadaptierte Ausnahme für nichtinterventionelle
Prüfungen rechtfertigen (Art. 2c), kaum eindeutige Kennzeichen von „*low-risk trials*“ verall-
gemeinerbar sind, um einen hinreichenden Schutz der Studienteilnehmer zu gewährleisten.

9.) Consultation Item No. 9:

Do you agree with this appraisal? Please comment.

Wir stimmen dieser Bewertung und ihrer Begründung zu. Eine Ausweitung des Begriffs der
nichtinterventionellen Prüfung sollte aus Gründen der Sicherheit und der Rechte der Prü-
fungsteilnehmer vermieden werden.

10.) Consultation Item No. 10:

Do you agree with this appraisal? Please comment.

Wir stimmen der Kommission zu. Es ist nicht angemessen, klinische Studien auf der Grundlage der Art des Sponsors vom Geltungsbereich der Clinical Trials Directive auszuschließen.

11.) Consultation Item No. 11:

Do you agree with this appraisal? Please comment.

12.) Consultation Item No. 12:

Are there other key aspects on which more detailed rules are needed?

Die Bundesärztekammer hat keine grundsätzlichen Bedenken gegen Regelungen, die den Inhalt der vorzulegenden Unterlagen in größerer Detailtiefe bestimmen. Als notwendig erachtete Präzisierungen sollten möglichst in der Clinical Trials Directive selbst vorgenommen werden. Die Einführung eines risikoadaptierten Regelwerks und je nach Risiko in Inhalt und Umfang unterschiedlich gestaltete Antragsunterlagen sind dagegen im Hinblick auf den Schutz der Rechte und der Sicherheit von Prüfungsteilnehmern nicht zielführend. Die Risikodifferenzierung der CTD in Bezug auf das safety reporting erscheint bereits ausreichend und angemessen.

Die Beurteilung des Risikos für die Studienteilnehmer im Kontext einer konkreten Studie zählt zu den wichtigsten Aufgaben von Behörden und Ethik-Kommissionen. Die Entscheidung über die mit einer Studie verbundenen Risiken ist jeweils von zahlreichen Faktoren abhängig und kann nur im Einzelfall getroffen werden (vgl. unsere Antwort zum Consultation item Nr. 4). Es wäre hinsichtlich der Sicherheit der Studienteilnehmer riskant, bereits im Vorfeld einer Bewertung Informationen zu reduzieren oder die Entscheidung von Behörden und Ethik-Kommissionen verkürzten Fristen zu unterwerfen.

13.) Consultation Item No. 13:

Do you agree with this appraisal? Please comment.

Wir stimmen zu, dass eine Klarstellung hinsichtlich challenge agents, Hintergrund- und Rescue-Medikation notwendig ist. Im Konsultationspapier wird dazu ein konkreter Vorschlag unterbreitet, der auf Verweisen und Rückverweisen zwischen den Richtlinien 2001/20/EC und 2001/83/EC beruht und zusätzlich den Begriff des „*auxiliary medicinal product*“ einführt. Auf den ersten Blick ist nicht erkennbar, wie durch dieses Vorgehen die bestehenden Bestimmungen vereinfacht werden können. Stattdessen wäre zu bevorzugen, eine umfassende Definition in eine revidierte Fassung der Clinical Trials Directive aufzunehmen.

Dabei ist sicherzustellen, dass Produkte, die als Hintergrund- oder Rescue-Medikation („*auxiliary medicinal products*“) in einer klinischen Prüfung zum Einsatz kommen sollen, den Vorschriften der Richtlinie 2001/83/EG unterfallen, also die Sicherheit und Wirksamkeit dieser Substanzen durch die Zulassungsbehörde für diese Produkte festgestellt wurde. Die Zulas-

sung des Arzneimittels stellt eine notwendige Voraussetzung für die Anwendung eines Arzneimittels als Hintergrund- oder Rescue-Medication dar, denn nur für zugelassene Arzneimittel stehen ausreichende Daten zur Verfügung, die zur Nutzen/Risiko-Abwägung für die Studie und für eine effektive Planung des Studiendesigns genutzt werden können.

Insbesondere bei Provokationssubstanzen („*challenge agents*“) kann sich das Problem stellen, dass sie nicht für den in der klinischen Prüfung erwünschten Einsatzzweck zugelassen sind. In diesem Fall sollten der benötigte Effekt und sein Sicherheitsprofil zumindest im Zulassungsverfahren beschrieben worden sein.

14.) Consultation Item No. 14:

Which policy option is favourable in view of legal and practical obstacles? What other options could be considered?

Es lässt sich kaum allgemein definieren, welche Arten von Studien als „*low-risk trial*“ bezeichnet werden könnten. Bisherige Definitionsversuche scheinen einen ausreichenden Schutz der Prüfungsteilnehmer nicht unter allen Umständen zu garantieren (vgl. Abschnitt 1.3.4, Consultation Item Nr. 8). Ein vollständiger Wegfall der Ansprüche auf Versicherung bzw. Schadensersatz für Teilnehmer an Studien mit vermeintlich geringerem Risiko ist daher nicht angemessen. Stattdessen sollte an der aktuellen allgemeinen Voraussetzung für eine Versicherung bzw. Schadensersatz für alle klinischen Prüfungen festgehalten werden.

Im Vordergrund der Reformbemühungen steht eine Senkung der Kosten für die Versicherung. Die bestehenden Anforderungen der Clinical Trials Directive räumen allerdings schon jetzt ausreichend Spielraum insbesondere für eine risikoadaptierte Bemessung der Versicherungsprämie ein. Die Möglichkeiten einer zwischen Sponsor und Versicherer durchgeführten Risikoanalyse werden noch nicht ausreichend genutzt.

Die Bundesärztekammer spricht sich im Übrigen ausdrücklich dagegen aus, den Ethik-Kommissionen die Entscheidung zu überlassen, ob eine klinische Prüfung zu versichern ist.

15.) Consultation Item No. 15:

Do you agree with this appraisal? Please comment.

Wir stimmen dieser Bewertung zu. Das Festhalten am Konzept eines einheitlichen Sponsors in der EU dient der Sicherheit und dem Schutz der Rechte der Prüfungsteilnehmer.

16.) Consultation Item No. 16:

Do you agree with this appraisal? Please comment.

Die ethischen Standards in den genannten internationalen Texten werden nicht in allen EU-Mitgliedstaaten akzeptiert, insbesondere in Bezug auf Studien mit nicht einwilligungsfähigen

Personen. Einzelne Mitgliedsstaaten gewährleisten bewusst einen strengeren Maßstab oder ein höheres Schutzniveau. Insbesondere haben mehrere Mitgliedstaaten, darunter auch die Bundesrepublik Deutschland, das „Übereinkommen zum Schutz der Menschenrechte und der Menschenwürde im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin“ nicht gezeichnet oder ratifiziert.

Die Bundesärztekammer legt daher Wert auf die Feststellung, dass Forschung an Nichteinwilligungsfähigen auch in einer Notfallsituation nur zulässig sein darf, wenn die begründete Erwartung besteht, dass die Verabreichung des Prüfpräparats einen Nutzen für die betroffene Person hat (wie Art. 5 (i) der Clinical Trials Directive das bereits vorsieht). Die Bundesärztekammer geht davon aus, dass hiervon nicht abgewichen werden soll, auch wenn die Kommission wiederholt Texte des Europarats zitiert, die die Forschung an Nichteinwilligungsfähigen auch ohne eigenen Nutzen im Ausnahmefall für statthaft halten.

Um einer Instrumentalisierung einer nicht einwilligungsfähigen Person wirksam vorzubeugen, darf es nur möglich sein, im Notfall auf das Erfordernis der informierten Einwilligung zu verzichten, wenn eine hinreichende Wahrscheinlichkeit für die Rettung, Heilung oder Linderung für den einzelnen Patienten besteht. Die Chance auf einen individuellen Nutzen muss gegeben sein. Voraussetzung sollte ferner sein:

- Der Nutzen geht über den Nutzen einer ggf. verfügbaren Standardtherapie hinaus
- Neben dem Prüfungsteilnehmer hat ggf. auch der gesetzliche Vertreter nicht widersprochen
- Die Einwilligung des Prüfungsteilnehmers oder seines gesetzlichen Vertreters sollte so bald wie möglich eingeholt werden müssen.

Die Entscheidung über die Durchführung von klinischen Studien an Notfallpatienten hat nach jeweils geltendem nationalen Recht der Mitgliedsstaaten zu erfolgen. Die Möglichkeit zum Studieneinschluss eines Patienten in einer Notfallsituation ohne Einholung der Einwilligung des gesetzlichen Vertreters sollte nach einer novellierten Clinical Trials Directive dann nicht bestehen, wenn die sonst in dem betreffenden Mitgliedsstaat geltenden ethischen Bestimmungen unterlaufen werden.

17.) Consultation Item No. 17:

Do you agree with this appraisal? Please comment.

Dieser Bewertung stimmen wir zu.

18.) Consultation Item No. 18:

Do you have any comments or additional quantifiable information apart from that set out in the annex to this document? If so, you are invited to submit them as part of this consultation exercise.

Keine Anmerkungen.