



Dr. med. Peter Liese

MITGLIED DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS
CO-KOORDINATOR (SPRECHER) DER EVP-FRAKTION IM AUSSCHUSS FÜR UMWELTFRAGEN,
VOLKSGESUNDHEIT UND LEBENSMITTELSICHERHEIT
VORSITZENDER DER EVP-ARBEITSGRUPPE BIOETHIK

Rue Wiertz 60, ASP 10 E 158, B-1047 Brüssel, Tel.:0032 2 28 47981, E-Mail:
peter.liese@europarl.europa.eu

20. Februar 2013

Hintergrundpapier: Klinische Prüfungen

Am 17. Juli 2013 hat die Europäische Kommission einen Vorschlag für eine Verordnung über klinische Prüfungen veröffentlicht. Dieser soll die 2001 angenommene Richtlinie ersetzen.

- **Was sind klinische Prüfungen?**

Eine klinische Prüfung ist die Verabreichung von Arzneimitteln an Menschen, verbunden mit einer genauen Beobachtung dieser Patienten und einer Auswertung von im Rahmen der Beobachtung und Untersuchung gewonnenen Daten nach einem vorher festgelegten Schema. Ein entsprechender Prüfplan muss nach dem geltenden Recht zuvor einer Ethik-Kommission vorgelegt werden, die sich aus Ärzten und nichtmedizinischen Fachleuten wie z. B. Rechtsanwälten oder Philosophen zusammensetzt.

- **Warum sind klinische Prüfungen notwendig?**

Viele schwerwiegende Erkrankungen sind mit den heute zur Verfügung stehenden Medikamenten nicht oder nicht ausreichend behandelbar. Nachdem Voruntersuchungen wie chemische Analysen, Versuche in Zellkulturen oder Tierversuche darauf hindeuten, dass ein Mittel wirksam und nebenwirkungsarm ist, wird in der Regel zunächst an gesunden erwachsenen einwilligungsfähigen Männern getestet, ob dieses Mittel auch für den Menschen nebenwirkungsarm ist. In dieser ersten Phase nehmen Frauen normalerweise nicht an den Studien teil, da eine Schwangerschaft nie vollkommen ausgeschlossen werden kann.

In weiteren Phasen untersucht man das Medikament dann an Patienten, bei denen man sich einen Heilerfolg verspricht. Es ist sinnvoll, das Präparat nicht einfach nur zu verabreichen und auf einen Heilerfolg zu hoffen, sondern die betroffenen Patienten genau zu überwachen, um die Ergebnisse mit anderen

Patienten zu vergleichen, so dass man genaue Informationen über die Wirkung und möglichen Nebenwirkungen des Medikamentes erhält.

- **Warum ist gemeinsamer europäischer Ansatz notwendig?**

Etwa 24 Prozent aller klinischen Studien in der EU werden in vielen verschiedenen Zentren bzw. in zwei oder mehr Mitgliedstaaten durchgeführt. Schätzungsweise **67 Prozent aller Probanden nehmen an solchen sogenannten multizentrischen Prüfungen teil**. Klinische Prüfungen, die nur in einem Mitgliedstaat durchgeführt werden, sind meistens auf kleine Studien beschränkt. Um insbesondere eine wirksame Behandlungsmethode für **seltene Krankheiten** und **schwerwiegende Erkrankungen bei Kindern** zu finden, ist es notwendig, multizentrische klinische Prüfungen mit der Beteiligung von mehr als zwei Mitgliedstaaten durchzuführen, da die Anzahl der Patienten in nur einem bestimmten Mitgliedstaat oft zu gering ist.

- **Was waren die positiven Effekte und Defizite der Richtlinie aus dem Jahr 2001?**

Die Richtlinie 2001/20 hat entscheidend zur Verbesserung der Sicherheit und der ethischen Richtigkeit von klinischen Prüfungen in der Europäischen Union sowie der Zuverlässigkeit der daraus gewonnenen Daten beigetragen. Es wurden auch klare Bestimmungen zum Schutz von Minderjährigen und zum Schutz von anderen einwilligungsunfähigen Personen eingeführt.

Die Richtlinie hat auch Kriterien, wie z. B. eine Zeitbegrenzung für eine schnellere Zulassung von multizentrischen klinischen Prüfungen, eingeführt.

Leider haben einige Mitgliedsstaaten die Richtlinie jedoch sehr unbefriedigend umgesetzt. Da es sich um eine Richtlinie handelt, sind die Formulare und die Prozeduren für klinischen Prüfungen sehr unterschiedlich in den einzelnen Mitgliedsstaaten. Viele Mitgliedstaaten erfüllen zum Beispiel nicht die in der aktuellen Richtlinie festgelegten Fristen. Dies führt unter anderem zu folgenden Problemen: Im Zeitraum von 2007 bis 2011 sank die Anzahl der klinischen Prüfungen in Europa um 25 Prozent. Die Kosten für die Durchführung von klinischen Studien sind gestiegen. Die durchschnittliche Verzögerung für den Start einer klinischen Prüfung hat sich um 90 Prozent auf 152 Tage erhöht.

40 Prozent aller klinischen Prüfungen werden von **nicht-kommerziellen** Sponsoren durchgeführt, zum Beispiel von Wissenschaftlern und gemeinnützige Organisationen, wie Patientenorganisationen (zum Beispiel die deutsche Krebshilfe). Diese Art von klinischen Prüfungen ist in der Regel mit weit **weniger Risiken** verknüpft als die kommerziellen klinischen Prüfungen, da diese meistens mit bereits bekannten Substanzen und nicht mit neuen Stoffen arbeiten. Organisationen zur Bekämpfung von **Krebs** zum Beispiel untersuchen, wie **die Anzahl der Medikamente und die Dosis der Wirkstoffe in der Chemotherapie reduziert werden kann**, so dass der gleiche Effekt mit weniger Medikamenten erzielt wird und damit weniger Nebenwirkungen für die Patienten entstehen. Es gibt in der aktuellen

Richtlinie es keine Möglichkeit der Reduzierung des Verwaltungsaufwandes für diese Art von risikoarmen klinischen Studien.

Wegen der sehr strengen Standards in Europa und den sehr niedrigen Standards in Ländern außerhalb Europas, zum **Beispiel Entwicklungs- und Schwellenländern**, werden viele klinische Prüfungen in Afrika, Asien und Lateinamerika durchgeführt. Es gibt viele Berichte, die zeigen, dass die **Teilnehmer der klinischen Prüfungen in solchen Ländern weniger geschützt** sind. So schreibt der Independent: *Westliche Pharmaunternehmen haben in den vergangenen fünf Jahren Indien als Testgebiet für Medikamente entdeckt. Die perfekte Mischung aus einer großen Bevölkerung und lockeren Regelungen hilft die Kosten für die Forschung an lukrativen Produkten für den Westen deutlich zu senken. Da die Bestimmungen für Arzneimittelstudien im Jahr 2005 gelockert wurden, ist die indische Industrie gewachsen, so dass heute mehr als 150.000 Menschen an mindestens 1.600 klinischen Studien im Namen der britischen, amerikanischen und europäischen Unternehmen einschließlich AstraZeneca, Pfizer und Merck beteiligt sind. Und es gibt noch viele mehr.*¹

In diesen Ländern sind die meisten Probanden arm, haben nur einen begrenzten Zugang zur medizinischen Versorgung und haben nur geringe medizinische Kenntnisse. Dies alles sind Faktoren, die ihre Fähigkeit autonom über die Teilnahmen zu entscheiden, begrenzen. Leider funktionieren die Behörden, die für den Schutz der Rechte und der Sicherheit dieser gefährdeten Teilnehmer verantwortlich sind, wie z. B. die nationalen Zulassungsbehörden und Ethikkommissionen, nicht richtig. Schließlich ist auch die Integrität der erhobenen Daten in Frage gestellt worden: Es wurden Fälle dokumentiert, wo die Teilnehmer behaupteten, sie hätten an mehreren klinischen Prüfungen zur gleichen Zeit teilgenommen, um mehr Einnahmen zu erzielen. **Dies bedeutet, dass die Daten unzuverlässig sind und auch Risiken für die Patienten in der EU darstellen.**

- **Lösungen für das Problem, die die Kommission vorschlägt**

1. Bürokratieabbau durch einheitliche europäische Verfahren und die Rechtsform einer Verordnung

Es ist begrüßenswert, dass die Kommission eine Verordnung vorgeschlagen hat. Die Form einer Richtlinie hat viele Probleme mit sich gebracht, da die Umsetzung der Richtlinie unterschiedlich in den verschiedenen Mitgliedstaaten erfolgt. Die Form einer Verordnung erlaubt trotzdem Flexibilität in bestimmten Bereichen, die in Europa nicht harmonisiert werden sollten. Außerdem wird es ein einheitliches Formular aus der Kommission geben. Damit gibt es eine große Erleichterung für die Industrie, die unabhängigen Forscher und auch diejenigen, die die Sicherheit der Patienten gewährleisten.

¹ The Independent: Without consent: how drugs companies exploit Indian 'guinea pigs'

2. Es müssen besondere Vorschriften für klinische Prüfungen mit einem geringen Risiko eingeführt werden

Risikoarme klinische Prüfungen werden hauptsächlich von nicht-kommerziellen Sponsoren, wie zum Beispiel von gemeinnützigen und wissenschaftlichen Organisationen sowie karitativen Einrichtungen, durchgeführt. Hier werden zumeist bereits vorhandene Medikamente genutzt. 'Sponsoren' der nicht-kommerziellen klinischen Prüfungen leiden schwer unter der Last der derzeitigen Richtlinie. Deshalb ist eine Vereinfachung unbedingt erforderlich. Der Zeitplan für die Zulassung sollte verkürzt werden und die Anforderungen an die Kennzeichnung sollte reduziert werden.

3. Ordnungsgemäße Registrierung aller klinischen Studien innerhalb und außerhalb von Europa

Die Vereinfachung der klinischen Prüfungen in Europa mindert die Anreize, diese außerhalb Europas durchzuführen und damit auch das Risiko von unethischen klinischen Prüfungen. Auf der anderen Seite ist es auch notwendig, sorgfältig zu beobachten, was außerhalb Europas in diesem Bereich passiert, vor allem wenn die klinischen Studien, welche außerhalb Europas durchgeführt wurden, dazu verwendet werden eine Zulassung in Europa für das jeweilige Medikament zu erhalten. Ein transparentes Register aller klinischen Prüfungen ist daher notwendig. Natürlich muss dies für alle Studien in Europa gelten. Ein solches Register ist aber auch für alle Studien, die außerhalb Europas durchgeführt werden, notwendig, wenn die Ergebnisse für die Zulassung eines Medikaments in Europa verwendet werden. In der Vergangenheit kam es öfters vor, dass negative Ergebnisse einer klinischen Prüfung überhaupt nicht veröffentlicht wurden und Risiken sowie Nebenwirkungen eines bestimmten Medikaments nicht in die Bewertung mit einbezogen wurden. Viele Menschenleben könnten gerettet werden, wenn alle klinischen Prüfungen registriert und veröffentlicht werden müssten.

- **Wesentliche Schwächen des Verordnungsentwurfs und dringender Änderungsbedarf**

1. Die Rolle der Ethikkommissionen

In der Richtlinie von 2001 ist vorgesehen, dass eine unabhängige Ethikkommission jeden Prüfplan genehmigen muss. Ohne die Zustimmung der Ethikkommission kann eine klinische Prüfung in dem betreffenden Mitgliedstaat nicht stattfinden. Die Prüfung bezieht sich nicht nur auf ethische Fragen im engeren Sinne, wie "informed consent", sondern auch auf die Risiko-Nutzen-Abschätzung. Ein Versuch, der hohe Risiken bei geringem Nutzen für den Patienten beinhaltet, ist unethisch.

In dem Kommissionsvorschlag taucht das Wort "Ethikkommission" nicht auf. Das heißt, es ist den Mitgliedstaaten überlassen, ob sie ein solches Gremium

einrichten und welche Befugnisse sie ihm geben. Kommission und Berichterstatterin Willmott haben sich hier zu einer sprachlichen Korrektur bereit erklärt, aber die rechtliche Stellung der Ethikkommission würde nach wie vor, gegenüber der geltenden Rechtslage, geschwächt.

2. Rolle des federführenden Mitgliedstaates und der mitberatenden Mitgliedstaaten

Um den Prozess in Europa zu beschleunigen, hat die Europäische Kommission vorgeschlagen, dass die wissenschaftlichen Aspekte inklusive Nutzen-Risiko-Bewertung von einem federführenden Mitgliedstaat durchgeführt werden. Dies ist unter dem Aspekt der Entbürokratisierung und der Vereinfachung sicherlich begrüßenswert. Jedoch lässt der Vorschlag zu wünschen übrig für die Frage, was passiert, wenn die ansonsten beteiligten Mitgliedstaaten zu einer anderen Abwägung kommen. Theoretisch ist es vorstellbar, dass eine klinische Prüfung in sieben Ländern durchgeführt wird und der federführende Mitgliedstaat, beispielsweise Großbritannien, sie für vertretbar hält, selbst wenn alle anderen beteiligten Mitgliedstaaten, zum Beispiel Deutschland, Polen, Spanien, Italien und Frankreich durch ihre Experten zu einem anderen Ergebnis kommen, wäre theoretisch der Versuch zunächst genehmigt. Hier müssen andere Mechanismen gefunden werden, um berechtigte Bedenken der Experten aus den beteiligten Mitgliedstaaten in den Prozess einzubringen. Es ist aus meiner Sicht keine Lösung, nur auf ein stärkeres Opt-out zu setzen. Nach dem Kommissionsvorschlag kann ein Opt-out nur dann gewährt werden, wenn es lokale Gründe dafür gibt. Grundsätzliche Erwägungen, wie eine andere Nutzen-Risiko-Abwägung können keine Rolle spielen. Ich erwarte, dass die Mitgliedstaaten diesen Punkt im Ministerrat stärken, aber weder der Forschung noch dem Schutz der Patienten in Europa wäre ausreichend genüge getan, wenn wir uns zu sehr auf das nationale Opt-out verlassen. Es muss Möglichkeiten geben, die Bedenken in einem europäischen Prozess aufzunehmen und bessere Lösungen zu finden.

3. Schutz von Kindern und anderen nichteinwilligungsfähigen Personen wie zum Beispiel Menschen mit geistiger Behinderung

Die Frage, ob Forschung an Kindern und geistig behinderten Menschen durchgeführt werden kann, wird seit vielen Jahren sehr kontrovers diskutiert. Forschung in diesem Bereich ist notwendig, da man zum Beispiel sonst Medikamente für Kinder nicht wirklich sinnvoll entwickeln kann. Aber aus gutem Grund hat das Europäische Parlament bei Annahme der Richtlinie in 2001 auf sehr strenge Sicherheitsstandards gepocht. Die Kommission hat die Formulierung zu diesem Thema jetzt geändert. Es gibt unterschiedliche Auffassungen unter Experten, was dies in der Praxis bedeutet. In einem so sensiblen Bereich sollte man aber überhaupt kein Komma ändern, wenn es nicht dringenden Handlungsbedarf gibt. Diesen hat niemand reklamiert. Dutzende von Forschern, die in den letzten Jahren - ob aus der Industrie oder

unabhängig von der Industrie - eine Änderung der Rechtslage verlangt haben, haben dies niemals auf diesen sensiblen Bereich bezogen.