

VFA-Positionspapier „Registrierung/Publikation von klinischen Studien“

Bereits seit einiger Zeit gibt es Presseberichte und Stimmen, die beklagen, dass die pharmazeutische Industrie bezüglich klinischer Studien „Geheimniskrämerei“ betreibe, da klinische Prüfungen nicht in einem öffentlich zugänglichen Register eingetragen und deren Ergebnisse letztendlich nur zum Teil und dann auch vornehmlich nur dann publiziert werden, wenn sie positiv ausgefallen sind. Dadurch werde sowohl Patienten, die sich über klinische Prüfungen informieren wollen, als auch betroffenen Forschern der Zugang zu essenziellem Wissen verwehrt. Demgegenüber verweist der VFA darauf, dass seine Mitgliedsfirmen durchaus bereit sind, Daten zu klinischen Prüfungen offen zu legen, wie die Umsetzung der Selbstverpflichtung der forschenden, pharmazeutischen Unternehmen vom Januar 2005 gezeigt hat. Weiterhin ist auch eine einheitliche europäische Lösung in Vorbereitung, die eine Erweiterung der öffentlich zugänglichen Datenbank EudraPharm vorsieht: Darin sollen bestimmte Daten aus der europäischen Datenbank für klinische Prüfungen (EudraCT) aufgenommen werden, die bisher nur den Behörden in Europa offen steht. Die EU-Kommission hat dazu bereits eine Leitlinie erstellt und veröffentlicht, die vom VFA unterstützt wird. Nationale Insellösungen führen dagegen zu einem weiter erhöhten Aufwand bei den Sponsoren von klinischen Studien und sind angesichts der bereits bestehenden bzw. demnächst verfügbaren Register und Datenbanken nicht sachgerecht.

Seite 1/6

Ausgangslage

Die pharmazeutische Industrie sieht sich seit einiger Zeit mit dem Vorwurf konfrontiert, dass primär nur positive Forschungsergebnisse publiziert werden, selten aber negative. Darüber hinaus würden bei Publikationen Produkte positiver dargestellt, als dies auf Basis der Daten zu rechtfertigen wäre. Auch im Hinblick auf die evidenzbasierte Medizin wird eine Publikationspflicht für alle Daten aus klinischen Studien gefordert, um einen vollständigen Überblick über die in einem bestimmten Indikationsgebiet durchgeführten Studien zu erhalten.

Vor diesem Hintergrund haben die forschenden pharmazeutischen Unternehmen, die beim internationalen Pharmaverband (IFPMA) organisiert sind, bereits im Januar 2005 sich in einer freiwilligen Selbstverpflichtung bereit erklärt, die öffentliche Registrierung klinischer Studien und die Veröffentlichung von Studienergebnissen aus diesen Studien zu gewährleisten. Ziel dabei ist es, die Transparenz bei klinischen Studien für Ärzte, Patienten und die Allgemeinheit zu verbessern.

Hausvogteiplatz 13
10117 Berlin
Telefon 030 20604-0
Telefax 030 20604-222
www.vfa.deHauptgeschäftsführerin
Cornelia Yzer

VFA-Position

Um die klinische Forschung in Deutschland zu stärken und dem Beispiel USA folgend die Forschungszentren besser zu vernetzen, setzt sich der VFA für die Publikation von Informationen über klinische Prüfungen ein. Dies kann auch zu der dringend notwendigen besseren Akzeptanz von klinischen Prüfungen beitragen und ist damit im Eigeninteresse der pharmazeutischen Industrie. So stellte sich in der Vergangenheit bei Umfragen heraus, dass nur 10 Prozent der Befragten genau wissen, an welche Stelle sie sich wenden müssten, um an einer klinischen Prüfung teilzunehmen. Knapp 80 Prozent gaben an, sie hätten keinerlei Vorstellung darüber. Dies zeigt ein enormes Informationsdefizit auf, das die Beteiligung von interessierten Patienten an klinischen Studien einschränkt. Um die Transparenz bei klinischen Studien für Ärzte, Patienten und die Allgemeinheit zu verbessern, haben sich die pharmazeutischen Unternehmen weltweit auf zwei zentrale Elemente geeinigt, die den notwendigen Informationsfluss sicherstellen sollen.

Seite 2/6

Zum einen sollen laufende klinische Studien mit Patienten in einer öffentlich zugänglichen Datenbank innerhalb von 21 Tagen nach dem Einschluss der ersten Patienten registriert werden. Die angegebenen Informationen sollen für interessierte Ärzte und Patienten ausreichend sein. Daher werden folgende Elemente genannt: Titel, Beschreibung, Phase, Typ, Status, Ziel; Art der Intervention, Indikationsgebiet, Auswahlkriterien für Patienten einschließlich Alter und Geschlecht, sowie Länder, in denen diese Studie durchgeführt wird und eine Kontaktmöglichkeit. Jede Studie erhält eine Identifizierungsnummer, die bei späteren Publikationen anzugeben ist. Damit kann der weitere Werdegang einer Studie problemlos verfolgt werden. Die Registrierung kann dabei in einem Internet-basierten Register, z. B. der US-Datenbank www.clinicaltrials.gov, erfolgen; es können aber auch andere Datenbanken hierfür genutzt werden.

Zum anderen sollen alle Studienergebnisse von mindestens in einem Land zugelassenen und vermarkteten Arzneimitteln in einer öffentlich zugänglichen, gebührenfreien Datenbank veröffentlicht werden. Dies gilt auch für so genannte explorative Studien (das sind solche, die der Erstellung einer Forschungshypothese dienen), sofern diese von signifikanter medizinischer Bedeutung sind und Einfluss auf die Kennzeichnung eines vermarkteten Arzneimittels haben können, sowie für solche Studien, die medizinisch bedeutsam sind, aber bei denen die Entwicklung des Prüfartzeimittels abgebrochen wurde. Die Zusammenfassung der Studienergebnisse soll sich an den international vereinbarten Vorgaben des ICH E3-Formats orientieren und ebenfalls die eindeutige Identifizierungsnummer beinhalten. Auch in diesem Fall sieht die Selbstverpflichtung vor, dass die Veröffentlichung in einer Internet-basierten Datenbank, z. B. einer Firma oder eines Verbands erfolgen kann. Da-

bei sollte die Einstellung der Daten innerhalb eines Jahres nach der Zulassung und Vermarktung bzw. bei später durchgeführten Studien nach deren Abschluss erfolgen. Dieser Selbstverpflichtung kommen inzwischen so gut wie alle VFA-Mitgliedsunternehmen nach.

Um die Suche nach bestimmten klinischen Studien bzw. Studienergebnissen zu vereinfachen, hat der internationale Pharmaverband IFPMA im September 2005 ein Internetsuchportal der Öffentlichkeit unter <http://www.ifpma.org/clinicaltrials> zugänglich gemacht. Dieses Portal gestattet es, nach Informationen über laufende Studien und Ergebnisse von abgeschlossenen klinischen Prüfungen zu suchen, die die Firmen im Rahmen der Selbstverpflichtung der Industrie bereitstellen. Dieses Angebot ist im März 2006 weiter ausgebaut worden und enthält eine Suchfunktion zusätzlich in Deutsch, Französisch, Spanisch und Japanisch. Über das Portal werden Recherchen über alle im Netz verstreuten Datenbanken angestoßen, in denen Unternehmen Studiendaten abgelegt haben oder laufende Studien registrieren. Die Ergebnisse werden konsolidiert angezeigt und stehen in der jeweils eingepflegten Sprache, meistens Englisch, zur Verfügung.

Seite 3/6

Möglichkeiten auf EU-Ebene

Forderungen, für ein öffentliches Studienregister neue, eigenständige Datenbanken aufzubauen, sind aus Sicht des VFA kontraproduktiv, da bereits die Belieferung und fortlaufende Pflege der Datensätze in der EudraCT-Datenbank einen enormen Zeit- und Kostenaufwand für die Sponsoren von klinischen Prüfungen mit sich bringt. Durch zusätzliche Datenbanken würde dieser Aufwand unnötigerweise multipliziert.

Bezüglich der Informationen über durchgeführte klinische Prüfungen unterstützt der VFA, wie auch der europäische Pharmaverband EFPIA, eine entsprechende Ergänzung der EU-weiten Arzneimittel-Datenbank EudraPharm. Durch die Nutzung von Informationen aus der EudraCT-Datenbank können hier EU-weit einheitlich die Daten gepflegt und aktualisiert werden, und es müsste kein Aufbau eines komplett neuen Systems erfolgen. Die EU-Kommission hat bereits eine Leitlinie unterbreitet, in der festgelegt ist, welche Datenfelder aus der Behördendatenbank EudraCT in die öffentlich zugängliche Datenbank EudraPharm übernommen werden sollen. Diese Leitlinie 2008/C168/02 wurde am 03. Juli 2008 im Amtsblatt der EG veröffentlicht und wird jetzt von der EMEA praktisch umgesetzt.

Nationale Alleingänge helfen nicht weiter

Nationale Insellösungen bei der Registrierung klinischer Studien sind angesichts der internationalen Entwicklung von neuen Arzneimitteln nicht geeignet, mehr Transparenz für Ärzte, Patienten und Gesundheitswesen zu schaffen; sie sorgen nur für eine Zersplitterung der Information. Wer wirklich den aktuellen Wissensstand zu jedem Arzneimittel zugänglich machen will, muss auf internationale Datenbanken setzen, um die notwendige Transparenz im Bereich klinischer Studien zu schaffen. Der Erkenntnisgewinn über Arzneimittel erfolgt international und nicht nur auf nationaler Ebene. Das gleiche Arzneimittel wird in vielen Ländern der Erde erprobt, vielfach sogar in länderübergreifenden Studien. Das müssen leistungsfähige Studienregister abbilden und nicht den kleinen Ausschnitt von Aktivitäten innerhalb der eigenen Landesgrenze. Zur Steigerung der Transparenz in diesem Bereich ist es nicht hilfreich, wenn in allen EU-Mitgliedstaaten oder darüber hinaus landessprachliche Erhebungen erfolgen würden, die nur die jeweilige Situation wiedergeben.

Seite 4/6

Eine Multiplikation der Datenbanken würde zudem für die forschenden Arzneimittelhersteller einen enormen administrativen Aufwand bedingen und die Kosten für klinische Studienprojekte durch die zu erwartenden Registrierungsgebühren weiter steigern. Auch die Pflege der eingestellten Daten wäre in diesem Fall kaum zu leisten. Aber nicht nur die industrielle Forschung wäre betroffen, sondern auch für die wissenschaftsgetriebene Forschung würde eine Bearbeitung mehrerer Datenbanken einen weiteren administrativen Zusatzaufwand bedeuten. Dabei beklagt die universitäre Forschung bereits jetzt den kaum zu bewältigenden administrativen Aufwand.

Auch der Argumentation, dass landessprachliche Datenbanken notwendig seien, damit sich Ärzte und Patienten informieren können, kann sich der VFA nicht anschließen. Im wissenschaftlichen Umfeld ist Englisch weltweit die Standardsprache und Ärzte müssen sich in diesem Umfeld bewegen können, um den notwendigen und vom Gesetzgeber eingeforderten aktuellen medizinischen Wissensstand in ihrer Arbeit berücksichtigen zu können. Evt. Verständnisprobleme bei den Patienten könnten durch die mehrsprachige Suchfunktion des IFPMA-Portals gelöst werden. Sollte das Suchergebnis aus der IFPMA-Datenbank nicht in der jeweiligen Landessprache vorliegen, so ist doch zumindest eine nationale Kontaktadresse angegeben, an die sich der Patient wenden kann. Zudem könnten auch die Patientenorganisationen und Selbsthilfegruppen in solchen Fällen behilflich sein.

Erfassung aller Patientenstudien

Die klinische Forschung besteht aus verschiedenen Phasen der klinischen Prüfung. Je weiter ein klinisches Forschungsprojekt fortgeschritten ist, desto mehr Daten und Informationen können zu dem Arzneimittel gewonnen und veröffentlicht werden.

Nach Ansicht des VFA macht es jedoch keinen Sinn, bereits Projekte der rein explorativen Phase I in einer solchen Datenbank öffentlich zugänglich zu machen. In Phase I erforschen die klinischen Pharmakologen das Verträglichkeits- und das pharmakokinetische Profil der Substanz; das heißt, sie prüfen, wie die Prüfsubstanz vom Körper aufgenommen wird, inwieweit sie unerwünschte Wirkungen aufweist, und über welche Wege – Leber, Nieren, Lunge, Haut oder Darm – sie im Stoffwechsel verändert und ausgeschieden wird. Dazu wird die Prüfsubstanz an etwa 60 bis 80 gesunden Freiwilligen – den Probanden – getestet. Viele Forschungsprojekte werden aufgrund ungünstiger Ergebnisse bereits in dieser frühen Phase eingestellt. Da in diesen klinischen Phase I-Prüfungen nur allgemeine pharmakokinetische Daten erhoben werden, nicht aber Daten zur Wirksamkeit, ist der Informationsgehalt für Mediziner und Patienten nur minimal.

Seite 5/6

Ziel der Studien der Phase II ist es zu erfahren, ob das Prüfpräparat tatsächlich bei Kranken wirksam ist, welche Dosierung optimal ist und welche Nebenwirkungen auftreten. Die dazu notwendigen Untersuchungen werden an 100 bis 500 Patienten durchgeführt und sind die ersten Untersuchungen, die mit einem neuen Medikament an Patienten durchgeführt werden. Diese Daten zu veröffentlichen ist sinnvoll und in der Selbstverpflichtung auch so vorgesehen, um betroffenen Patienten die Möglichkeit zu geben, sich an solchen Studienprojekten zu beteiligen.

Auch jetzt schon keine Geheimnisse

In der Regel beantragt der pharmazeutische Unternehmer nach erfolgreichem Abschluss der Phase III-Studien die Zulassung des Arzneimittelkandidaten, d. h. die behördliche Freigabe des Arzneimittels zur Vermarktung. Die dabei einzureichenden Unterlagen müssen alle notwendigen Angaben zur Qualität (z. B. Reinheit, Reproduzierbarkeit der Herstellung), Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des neuen Arzneimittels sowie die Ergebnisse – auch die negativen – aller mit diesem Arzneimittel durchgeführten klinischen Studien umfassen.

Experten der Zulassungsbehörden überprüfen anhand der eingereichten Unterlagen im Zulassungsverfahren nicht nur die Ergebnisse der präklinischen und klinischen Prüfungen, sondern auch die

Verfahren, mit denen diese Ergebnisse gewonnen wurden. Die unvollständige Einreichung von klinischen Studien im Zulassungsverfahren hätte für einen pharmazeutischen Unternehmer erhebliche Auswirkungen und kann – neben strafrechtlichen Konsequenzen – bis zum Widerruf der Zulassung führen. Daher ist es im ureigenen Interesse des pharmazeutischen Unternehmens, alle erhobenen Daten aus den klinischen Studien mit einem Arzneimittelkandidaten den Zulassungsbehörden zugänglich zu machen.

Aber nicht nur die Zulassungsbehörden, sondern auch die Ethik-Kommissionen sind über den Verlauf und die Ergebnisse aller klinischen Studien zu informieren, die von ihnen bewertet wurden.

Seite 6/6

Darüber hinaus sind seit 1995 bei allen Arzneimitteln, die ihre Zulassung im zentralisierten Verfahren bei der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) erhalten haben, die klinischen Studienergebnisse im so genannten EPAR (European Public Assessment Report) öffentlich zugänglich (www.ema.eu.int/index/indexh1/htm). Diese EPARs enthalten ausführliche Zusammenfassungen zur Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von neuen Arzneimitteln. Da die meisten Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen über die EMA zugelassen werden, besteht bereits jetzt nach erfolgter Zulassung eine gute öffentliche Information über klinische Studienergebnisse. Seit Ende 2005 müssen auch für nationale Zulassungen öffentliche Bewertungsberichte (PARs) erstellt werden.

Stand: 01.2009