

**vfa-Positionspapier
„Registrierung/Publikation von klinischen Studien“**

ZUSAMMENFASSUNG

Immer wieder gibt es Presseberichte und Stimmen, die beklagen, dass die pharmazeutische Industrie bezüglich ihrer klinischen Studien „Geheimniskrämerei“ betreibe, da diese nicht in einem öffentlich zugänglichen Register eingetragen bzw. deren Ergebnisse gar nicht oder nur zum Teil und vornehmlich nur dann publiziert werden, wenn sie positiv ausgefallen sind. Dadurch werde sowohl Ärzten und Patienten, die sich über klinische Prüfungen informieren wollen, als auch betroffenen Forschern der Zugang zu essenziellem Wissen verwehrt.

Seite 1/9

Im Folgenden wird dargelegt, warum diese Vorwürfe keine Substanz haben, da inzwischen durch freiwillige und verbindliche Regelungen eine umfassende Transparenz bezüglich klinischer Prüfungen besteht.

Beginnend mit der Umsetzung der Selbstverpflichtung der forschenden, pharmazeutischen Unternehmen vom Januar 2005 zur Registrierung klinischer Prüfungen wurde diese in mehreren Stufen sukzessive um die Veröffentlichung von Studienergebnissen erweitert und bietet seit 2014 an, sogar Studien-Rohdaten (= patient level data) – also komplette Behandlungsakten mit allen Einzelmesswerten der Studienteilnehmer (10.000 Seiten) – unter Wahrung des Datenschutzes (anonymisiert) auf Anfrage an interessierte Wissenschaftler herauszugeben.

Aber auch die gesetzlichen und regulatorischen Regelungen zur Transparenz bei klinischen Prüfungen wurden stetig erweitert. Seit dem 21. Juli 2014 können die zusammengefassten Ergebnisse abgeschlossener klinischer Studien im EU-Register zu klinischen Prüfungen – Link: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/> abgerufen werden. Bereits zuvor waren dort Registereinträge zu laufenden klinischen Prüfungen gelistet, die insbesondere über das Design, den Sponsor (also Auftraggeber der Studie) und die mitwirkenden Einrichtungen informieren.

Und in der EMA Policy 0070 („*European Medicines Agency policy on publication of clinical data for medicinal products for human use*“) ist die Weitergabe bzw. Veröffentlichung der sehr ausführlichen Studienberichte (Clinical Study Reports, CSRs) für alle neuen Zulassungsanträge seit 01. Januar 2015 bzw. für Zulassungserweiterungen seit 01. Juli 2015 vorgesehen. Unter <https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home> können die CSR aller klinischen Studien, die unter die EMA Policy 0070 fallen, nach Ablauf der Veröffentlichungsfristen eingesehen werden.

Die neue EU-Verordnung zu klinischen Prüfungen (EU-CTR), die ab 2020 zur Anwendung kommen soll, wird diese weitreichende Transparenz gesetzlich absichern; so müssen künftig Zusammenfassungen für Fachkreise und für Laien erarbeitet und bereits ein Jahr nach

Abschluss einer klinischen Prüfung veröffentlicht werden, und nicht erst nach Abschluss des Zulassungsverfahrens. Für die vollständigen Studienberichte gilt eine 30-Tage-Frist nach Abschluss eines Arzneimittel-Zulassungsverfahrens, – unabhängig davon, ob die Zulassung erteilt wurde oder nicht.

Seite 2/9

Der vfa unterstützt alle EU-weit einheitlichen Lösungen zur Sicherstellung von Transparenz, denn die klinische Forschung ist nur im internationalen Zusammenspiel möglich. Nationale Insellösungen z. B. zur lokalen Registrierung von klinischen Prüfungen, die immer wieder publikumswirksam gefordert werden, würden dagegen zu einem weiter erhöhten Aufwand bei den Sponsoren von klinischen Studien und sind angesichts der bereits bestehenden verfügbaren Register und Datenbanken nicht sachgerecht.

Inhalt

Seite 3/9

ZUSAMMENFASSUNG	1
Einleitung	4
A) Die pharmazeutische Industrie hat wichtige Beiträge zur Transparenz geleistet	4
B) Sicherstellung der Transparenz auf EU-Ebene	6
C) Nationale Alleingänge helfen nicht weiter.....	7
D) Geheimnisse gehören der Vergangenheit an	8
Appendix I: Erreichter Level der Transparenz bei klinischen Prüfungen.....	9

Einleitung

Seite 4/9

Die pharmazeutische Industrie sieht sich immer wieder 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.

A) Die pharmazeutische Industrie hat wichtige Beiträge zur Transparenz geleistet

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 drei zentrale Elemente geeinigt, die den notwendigen Informationsfluss sicherstellen sollen:

- 1) Laufende klinische Studien mit Patienten werden in einer öffentlich zugänglichen Datenbank nach dem Einschluss der ersten Patienten registriert. 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 öffentlich zugänglichen Internet-basierten Register, z. B. der US-Datenbank www.clinicaltrials.gov, erfolgen; es können aber auch andere Datenbanken hierfür genutzt werden.

- 2) Alle Studienergebnisse von mindestens in einem Land zugelassenen und vermarkteten Arzneimitteln werden in einer Zusammenfassung in einer öffentlich zugänglichen Datenbank veröffentlicht. 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. Dabei sollte die Einstellung der Daten innerhalb eines Jahres nach der Zulassung und Vermarktung bzw. bei später durchgeführten Studien nach deren Abschluss erfolgen.

- 3) Seit 2014 besteht für interessierte Wissenschaftler die Möglichkeit, die Studien-Rohdaten (= patient level data) – also komplette Behandlungsakten (10.000 Seiten) - auf Anfrage zu erhalten. Um das Procedere zu vereinfachen, haben sich Firmen zusammengeschlossen und zentrale Zugangsportale geschaffen. Beispielhaft seien hier genannt: <http://yoda.yale.edu/> und <https://clinicalstudydatarequest.com/>

Dieser Selbstverpflichtung kommen alle vfa-Mitgliedsunternehmen nach - für alle ihre klinischen Prüfungen weltweit. Die pharmazeutische Industrie hat in der Vergangenheit bereits viel zur Transparenz von Studienergebnissen u. a. über verschiedene Selbstverpflichtungen beigetragen und hat mit der Ermöglichung eines Zugangs zu den anonymisierten Studien-Rohdaten einen weiteren wichtigen Schritt vollzogen.

B) Sicherstellung der Transparenz auf EU-Ebene

Seite 6/9

Forderungen, neue, eigenständige, nationale Datenbanken für klinische Prüfungen aufzubauen, sind aus Sicht des vfa kontraproduktiv, da bereits die Belieferung und fortlaufende Pflege der Datensätze in der bestehenden EudraCT-Datenbank einen enormen Zeit- und Kostenaufwand für die Sponsoren von klinischen Prüfungen mit sich bringt. Durch zusätzliche Datenbanken würde dieser Aufwand unnötigerweise auf lokaler Ebene multipliziert – und das obwohl der Großteil der klinischen Prüfungen multizentrisch und multinational erfolgt.

Bezüglich der Informationen über durchgeführte klinische Prüfungen unterstützt der vfa, wie auch der europäische Pharmaverband EFPIA, die Veröffentlichung der Daten aus der EudraCT-Datenbank in der EU-weiten Arzneimittel-Datenbank - Link: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>.

Durch die Nutzung von Informationen aus der EudraCT-Datenbank werden darin EU-weit einheitlich die Daten aus dem Genehmigungsprozess klinischer Studien durch die Behörden eingepflegt und aktualisiert. Seit dem 21. Juli 2014 kann man dort zusätzlich auch die zusammengefassten Ergebnisse der seit 2004 abgeschlossenen klinischen Studien aufrufen.

In der „*European Medicines Agency policy on publication of clinical data for medicinal products for human use*“ (EMA Policy) vom Okt. 2014 ist die Weitergabe bzw. Veröffentlichung der sehr ausführlichen Studienberichte (Clinical Study Reports, CSRs) geregelt, die Antragsteller zu jeder Studie liefern, auf die sie sich mit ihrem Zulassungsantrag beziehen. Dies bezieht sich auf CSRs aus allen neu gestellten Zulassungsanträgen ab dem 01. Januar 2015 bzw. aus Anträgen für Zulassungserweiterungen ab dem 01. Juli 2015.

Für alle CSR erfolgt die Veröffentlichung auf der EMA-Website unter <https://clinicaldata.ema.europa.eu/>. Bereits im ersten Jahr der Umsetzung (Okt. 2016 – Okt. 2017) wurden dort mehr als 3.000 Studien-Dokumente veröffentlicht. In einem Statusbericht hat die EMA die Entwicklung der öffentlichen Freigabe der CSR zusammengefasst (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2018/07/WC500252071.pdf). Weitere Informationen zur EMA Policy 0070 und ihrer Umsetzung finden sich auf der entsprechenden EMA-Seite: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000555.jsp&mid=WC0b01ac05809f363e.

Darüber hinaus wird auch die neue EU-Verordnung zu klinischen Prüfungen (EU-CTR), die ab 2020 zur Anwendung kommen wird, eine weitreichende Transparenz absichern, und das schon ab dem Genehmigungsverfahren für die klinische Prüfung. Für die vollständigen Clinical Study Reports (CSR) setzt sie eine 30-Tage-Frist für das Zugänglich-Machen nach Abschluss eines Arzneimittel-

Zulassungsverfahrens, für das sie verwendet wurde – gleich, ob Zulassung erteilt oder abgelehnt wurde.

Seite 7/9

Die bereits erwähnte EMA-Policy kann als „Vorgriff“ auf die Regelungen aus der EU-CTR verstanden werden. Sie ist erfasst aber mehr Studien als die EU-CTR – etwa solche, die zwar für einen EU-Zulassungsantrag verwendet werden, aber nicht in der EU durchgeführt wurden. Damit stellt das Zusammenspiel aus EU-CTR (ab 2020) und EMA-Policy umfassend sicher, dass alle CSR, die im Rahmen von Zulassungsverfahren vorgelegt wurden, auch der Öffentlichkeit zugänglich gemacht werden.

C) Nationale Alleingänge helfen nicht weiter

Der vfa unterstützt alle EU-weit einheitlichen Lösungen zur Sicherstellung von Transparenz, denn die klinische Forschung ist nur im internationalen Zusammenspiel möglich. 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.

Eine Multiplikation der Datenbanken würde zudem für die forschenden Arzneimittelhersteller einen enormen administrativen Aufwand bedingen und die Kosten für klinische Studienprojekte 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. Englisch ist weltweit die Wissenschaftssprache, und Ärzte müssen diese beherrschen, um den notwendigen und vom Gesetzgeber eingeforderten aktuellen medizinischen Wissensstand in ihrer Arbeit berücksichtigen zu können. Evtl. Verständnisprobleme bei den Patienten könnten über die jeweilige nationale Kontaktadresse gelöst werden, an die sich der Patient

wenden kann. Zudem könnten auch die Patientenorganisationen und Selbsthilfegruppen in solchen Fällen behilflich sein.

Seite 8/9

D) Geheimnisse gehören der Vergangenheit an

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 negative 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.

Darüber hinaus sind seit 1995 bei allen Arzneimitteln, die ihre Zulassung im zentralisierten Verfahren bei der EMA erhalten haben, die klinischen Studienergebnisse im so genannten EPAR (European Public Assessment Report) öffentlich zugänglich (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d125). 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.

Damit ist bereits jetzt ein hohes Maß an Transparenz gegeben, das durch die EU-Verordnung zu klinischen Prüfungen noch weiter ausgebaut wird.

Appendix I: Erreichter Level der Transparenz bei klinischen Prüfungen

Seite 9/9

Dokument	gibt Auskunft über (typischer Umfang)	Status bisher	Status künftig
Register- eintrag	Medikamente, Sponsor, Studiendesign, Orte, Kennzahlen u.a., keine Ergebnisse (1-2 Seiten)	Selbstverpflichtung der forschenden Pharma-Unternehmen seit 2005; z.B. in clinicaltrials.gov oder clinicaltrialsregister.eu	unverändert
Zusammen- gefasste Er- gebnisse für Fachleute, online	Medikamente, Sponsor, Studiendesign, Kennzahlen, Wirksamkeit und Verträglichkeit in allen Studienarmen (2 - 20 Seiten)	Selbstverpflichtung der forschenden Pharma-Unternehmen seit 2005; rückwirkend zum Jahr 2004 Pflicht in der EU seit Juli 2014	unverändert
Laiengerecht zusammen- gefasste Er- gebnisse, online	Medikamente, Sponsor, Studiendesign, Kennzahlen, Wirksamkeit und Verträglichkeit in allen Studienarmen (1-2 Seiten)	kurze Übersicht in den Zusammenfassungen der EPARs für die Öffentlichkeit auf der EMA-Website	ab2020, dann auf einer neuen, öffentlich zugänglichen Datenbank der EMA
Publikation in Fachzeit- schrift	wie Zusammenfassung für Fachleute, zusätzlich mit Diskussion der Ergebnisse (5-10 Seiten)	Selbstverpflichtung der forschenden Pharma-Unternehmen; anzustreben, nicht Pflicht	unverändert
Clinical Study Re- port (CSR)	dgl. in noch höherem Detailgrad (1.000 Seiten)	Seit Ende 2016 für EU-Zulassungsverfahren, die ab Anfang (Erstzulassungen) bzw. Mitte 2015 (Zulassungserweiterungen) beantragt wurden unter https://clinicaldata.ema.europa.eu/	unverändert
Studien- Rohdaten (= patient level data)	komplette Behandlungsakten, anonymisiert (10.000 Seiten)	Weitergabe auf Antrag; keine Veröffentlichung	unverändert