

Michael Herschel

Das KliFo-Buch

Praxisbuch
Klinische
Forschung

Mit einem Geleitwort von
Hans-Dieter Klimm

2. Auflage



 Schattauer

Michael Herschel

Das KliFo-Buch

2. Auflage

This page intentionally left blank

Michael Herschel

Das KliFo-Buch

Praxisbuch Klinische Forschung

**2., vollständig überarbeitete
und erweiterte Auflage**

**Mit einem Geleitwort
von Hans-Dieter Klimm**

Mit 38 Abbildungen
und 58 Tabellen

 **Schattauer**

Dr. med. Michael Herschel

Kellerstraße 16

81667 München

E-Mail: michael.herschel@herschel-health.de

Homepage: www.herschel-health.de

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Besonderer Hinweis:

In diesem Buch sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Die Ratschläge in diesem Buch und zugehörigen Online-Dokumente sind vom Autor und vom Verlag sorgfältig erwogen und geprüft, dennoch kann eine Garantie nicht übernommen werden. Eine Haftung des Autors bzw. des Verlags und seiner Beauftragten für Personen-, Sach- oder Vermögensschäden ist ausgeschlossen.

Das Werk mit allen seinen Teilen ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmun-

gen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden.

© 2013 by Schattauer GmbH, Hölderlinstraße 3,

70174 Stuttgart, Germany

E-Mail: info@schattauer.de

Internet: <http://www.schattauer.de>

Printed in Germany

Projektleitung: Sabine Poppe

Lektorat: Ruth Becker

Umschlagabbildung: Motivational Signpost ©

RTimages – fotolia.com

Satz: Stahringer Satz GmbH, 35305 Grünberg

Druck und Einband: Himmer AG, Augsburg

ISBN 978-3-7945-2873-8

Geleitwort

Etwa 90% aller Patienten werden in der ambulanten Praxis ärztlich betreut und behandelt, alleine 60–70% primär durch den Hausarzt bzw. Allgemeinarzt.

Neben dem Gespräch steht das Medikament hierbei an erster Stelle aller ärztlichen Interventionen! So wundert auch nicht, dass Jahr für Jahr in Deutschland mehr als 470 Millionen Rezepte ausgestellt werden.

Bei klarer Indikation ist für den verordnenden Arzt entscheidend, dass seine Medikation die Kriterien von Wirksamkeit, Verträglichkeit, Sicherheit und Stabilität erfüllt, seine therapeutischen Interventionen einem Standard entsprechen, der in wissenschaftlich exakten und evaluierten Studien begründet ist.

In der Medizin werden die Erkenntnisse über Krankheiten und deren Heilung primär aus der Erfahrung heraus gewonnen. Erfahrung aber ist nur dann nutzbar, wenn sie geprüft, evaluiert, diktiert und weitergegeben wird.

Daher steht am Anfang das Angleichen, Vergleichen und auch das Weitergeben der gewonnenen Erfahrung. Ausreichende Kenntnis der Studienlage hat die richtige Anwendung zur Folge. Irgendein, wenn auch noch so signifikantes positives Ergebnis berechtigt noch lange nicht die therapeutische Anwendung.

Die Vorstellungen von moderner Medizin sind einfach: Eine immer effizientere Grundlagenforschung produziert neue Ideen und Rezepte. Daraus werden Therapieverfahren entwickelt, die in klinischen Studien im fairen Wettbewerb gegen andere Verfahren oder gegen vorhandene Literatur ihre überlegene Wirksamkeit und Unschädlichkeit beweisen müssen. Es wurden bisher weltweit mehr als 500 000 vergleichende Studien durchgeführt, jährlich kommen mehr als 13 000 neue Studien hinzu. Ein gewaltiger Wissenspool, doch viele Fragen bleiben immer noch unbeantwortet. Auch genügt es nicht, wissenschaftlich noch so exakt erhobene Daten aus dem Labor oder einem Zentrum ein-

fach – vielleicht sogar minimiert – auf die Praxis zu übertragen, wo andere »Verhältnisse« herrschen, andere Zwänge (nicht nur finanzieller Art) existieren, und sich das Problem der Multimorbidität und Multitherapie mit den daraus resultierenden Fragen eventueller Nebenwirkungen z. B. durch Interaktion aufdrängt. Dass bei etwa 2–3% aller Verordnungen mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu rechnen ist, die meisten davon durch Interaktionen verursacht, und dass jede 10. stationäre Aufnahme durch Arzneimittelprobleme bedingt ist, ist bedenklich. Alleine in Deutschland entstehen daraus jährlich mehr als 25 Millionen Euro Kosten.

Paul Martini war der erste, der den kontrollierten klinischen Versuch als grundsätzlichen Lösungsweg für den Nachweis der Wirksamkeit neuer Medikamente reell darstellte und der praxisnahe Studien forderte und auch durchführte. Fortschritte in Form valider Studienergebnisse können erzielt werden, wenn alle Beteiligten, Kliniker, Pharmakologen, klinische Pharmakologen und Methodiker intensiv zusammenarbeiten. Aber ohne den Hausarzt, den primär Verordnenden und Therapie zu Verantwortenden, geht es nicht. Arzneimittelprüfungen sollten möglichst unter den Bedingungen erfolgen, unter denen auch die Behandlung der Patienten in der Praxis geschieht. Außerdem gilt es auch dabei zu prüfen, wie dies unter Alltagsbedingungen beeinflusst werden kann; wie sich das zu prüfende Medikament im Kontext anderer, gleichzeitig verordneter Medikamente verhält – und das alles unter Langzeitbedingungen.

Der Primärarzt ist gefordert, sich nicht nur an den Ergebnissen der Arzneimittelforschung zu orientieren, sondern sich selbst aktiv an der Erforschung von Wirkung und Nebenwirkung sowie Verträglichkeit und Sicherheit von Medikamenten zu beteiligen. Seine forschnerische Neugier muss ebenso geweckt werden wie sei-

ne forschersche Kompetenz entwickelt und verbessert.

Genau auf diese Fragestellung hinein zielt das vorliegende Buch von Herrn Dr. Michael Herschel, das nun in der zweiten Auflage vorliegt. Es beschreibt nicht nur detailliert die Notwendigkeit klinischer Forschung und Arzneimittelprüfungen, es zeigt klar die Möglichkeiten und Grenzen unterschiedlichster Studienverfahren, beschreibt das breite Gebiet der Epidemiologie ebenso wie Studien zu diagnostischen Methoden und Tests, auch Tipps zum Management von Studien allgemein einschließlich der Finanzplanung werden vorgelegt. Durch Aufzeigen häufiger Fehler und deren Vermeidungsstrategien werden Ängste abgebaut und Motivation gefördert. Das Lesen des Buches bereitet nicht nur Spaß, sondern zeigt, dass es auch Spaß machen kann, sich aktiv in die klinische Forschung – auch oder gerade in der Praxis – einzubringen.

Wissen, Können und Verhalten machen bekanntlich einen guten Arzt aus, aber auch einen guten Forscher. Diese Eigenschaften und

Fähigkeiten besitzt Herschel, was man leicht erkennen kann, während man sein Buch liest. Ich selbst habe ihn 1982 erstmals kennenlernen dürfen, als er mich als Prüfarzt in Kuppenheim besuchte. In all den Jahren hat er in einer Vielzahl von wissenschaftlichen Untersuchungen und Projekten gearbeitet, sich jene Sicherheit, jene Erfahrung angeeignet, die man in seinem Werk auch nachlesen kann. Er hat sich aber auch jene Begeisterungsfähigkeit, andere zum Mitforschen und Mitmachen anzuregen, beibehalten, eine Eigenschaft, die ich so sehr an ihm schätze; jene Begeisterungsfähigkeit, von der ich mir wünsche, dass sie sich auf viele Leser überträgt. Ich bin mir sicher, dass diesem Buch eine erfolgreiche Verbreitung gelingt und sie Früchte trägt im gemeinsamen Ziel: die Verbesserung der Arzneimittelversorgung sowie Arzneimittelsicherheit.

Kuppenheim,
im Herbst 2012

Hans-Dieter Klimm

Vorwort

Klinische Forschung beinhaltet alle wissenschaftlichen Untersuchungen an Patienten, die zum allgemeinen Erkenntnisgewinn durchgeführt werden. Deshalb konzentriert sich dieses Buch nicht allein auf Arzneimittelprüfungen, sondern bezieht andere Forschungsfelder wie die Epidemiologie oder die Untersuchung von Diagnostika mit ein. Der Begriff des »Praxisbuchs« ist dabei wörtlich zu nehmen: Es sollen hier nicht Theorien der klinischen Forschung präsentiert werden, und schon gar nicht wird die Biostatistik in den Vordergrund gerückt. So wichtig diese etwa für die Berechnung der Fallzahl ist, so wenig hilft sie, die Gedanken zu ordnen, bevor man ein klinisches Forschungsprojekt konzipiert und beschreibt.

Daher befasst sich dieses Buch ebenso mit den gesetzlichen und regulatorischen Voraussetzungen wie mit der operativen Seite und den organisatorischen Möglichkeiten und Erfahrungsregeln, um eine Studie durchführen zu können. Es gibt nicht vor, den Stein der Weisen dafür gefunden zu haben, wie man es schafft, für eine wissenschaftlich interessante Studie rasch genügend geeignete Patienten zu finden. Nach über 20 Jahren Erfahrung mit solchen Studien habe ich aber genug Fehler machen und daraus lernen dürfen. Die Erfahrung aus diesen Fehlern gehört zu diesem Buch, auch sie gebe ich weiter. Außerhalb dieses Buchs gibt es noch meine Website (www.herschel-health.de), die manchen Gedanken hier weiter beleuchtet und auch Kommentare und Erläuterungen zu aktuellen Entwicklungen enthält.

Dieses Buch lässt sich auf Studien in allen Indikationsbereichen anwenden. Auch die Methodik der klinischen Studien hat sich weitgehend durchgesetzt: Nur wenige glauben noch, ohne sie auszukommen.

Auf einem solchen Weg geht es nicht ohne Anregungen und Hilfe, und ich möchte einige Menschen nennen, denen ich zu besonderem Dank verpflichtet bin: Prof. Dr. Friedrich Vogel,

der in mir das Interesse an Forschung geweckt und gefördert hat; Prof. Dr. P. Dieter Lang (ehem. Boehringer Mannheim), der mich in die klinische Forschung einführte, Prof. Dr. Dr. Andreas Barner (Boehringer Ingelheim), der den strategischen Blick und gleichzeitig den Sinn für das Detail geschärft hat, Dr. Thomas Lander (ehem. Medical Director GlaxoSmithKline) und Prof. Dr. Torsten Strohmeyer (GlaxoSmithKline), der mir seit Jahren ein Vorgesetzter und Sparringspartner für Ideen ist.

Dieses Buch wäre ohne meine Frau Sybille nicht entstanden; sie hat den Impuls gegeben und war bei Ermüdungserscheinungen immer da, um mich wieder voran zu bringen – und sie hat als Nicht-Medizinerin manchen Medizinerjargon entlarven können, der dann Dank ihr durch »verständliches« Deutsch ersetzt werden konnte.

Ich freue mich, nun die zweite Auflage des 2009 erschienen Buchs ankündigen zu dürfen. Danken will ich allen, die durch Rezensionen oder persönliche Zuschriften zur Verbesserung beigetragen haben. Die Auflage wurde notwendig, weil einerseits die erste Auflage vergriffen war, zum anderen weil 2010 das Medizinproduktegesetz entscheidend novelliert wurde und das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz die Rahmenbedingungen für Arzneimittelentwicklung deutlich veränderte. Vor allem aber wurden in diese Auflage die Änderungen durch das 2. Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und sonstiger Vorschriften, welches zum 26. Oktober 2012 in Kraft getreten ist, einbezogen.

Und dann benötigt ein solches Werk auch in der zweiten Auflage Hebammen in Form einer Lektorin und einer Projektmanagerin: Ruth Becker und Sabine Poppe vom Verlag Schattauer bin ich zu großem Dank verpflichtet, denn sie haben Weisheit, Langmut und Humor bewiesen.

München,
im Herbst 2012

Michael Herschel

This page intentionally left blank

Inhalt

1	Einführung	1	2.3.5	Präklinische Anforderungen bei klinischen Prüfungen am Menschen	52
2	Ethisches, juristisches, regulatorisches und organisatorisches Umfeld	3	2.4	Organisatorisches Umfeld	54
2.1	Ethisches Umfeld	4	2.4.1	Privatpraxis	57
2.1.1	Deklarationen von Helsinki und Edinburgh	6	2.4.2	Universitätsklinik	61
2.1.2	Ethikkommission	7	2.4.3	Andere öffentliche Kliniken	64
2.1.3	Ärztliches Berufsrecht	10	2.4.4	Private Kliniken	64
2.1.4	Die europäische Bioethik-Konvention	12	2.4.5	Site Management Organisation (SMO)	65
2.2	Juristisches Umfeld	13	2.4.6	Clinical Research Organisation (CRO)	67
2.2.1	Arzneimittelgesetz (AMG)	13	3	Klinisches Projektmanagement	73
2.2.2	GCP-Verordnung	16	3.1	Definition eines Projekts	73
2.2.3	Strafrecht	17	3.2	Strukturen	74
2.2.4	Haftungsrecht	20	3.3	Abläufe	75
2.2.5	Röntgenverordnung (RöV) und Strahlenschutzverordnung (StrlSchV)	23	3.4	Aktivitäten	77
2.2.6	Europäische Rechtsnormen	24	3.4.1	Planung	78
2.2.7	GMP-Verordnung	25	3.4.2	Umsetzung	79
2.2.8	Studien auf Grundlage US-amerikanischen Rechts (sog. IND-Studien)	26	3.4.3	Kontrolle	87
2.2.9	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und Paul-Ehrlich-Institut (PEI) ...	28	3.4.4	Kommunikation	91
2.2.10	Datenschutz	29	3.5	Kernkompetenzen	96
2.2.11	Medizinprodukte	32	3.6	Systeme und Tools	98
2.3	Regulatorisches Umfeld	35	3.6.1	Critical Chain Management	100
2.3.1	Good Laboratory Practice (GLP) ..	36	3.6.2	Balanced Scorecard	101
2.3.2	Good Manufacturing Practice (GMP)	37	3.7	Managementfehler und ihre Vermeidung	104
2.3.3	Good Clinical Practice (GCP)	39	3.7.1	Optimismus	106
2.3.4	European Medicines Agency (EMA)	51	3.7.2	Team-Prinzip	107
			3.8	Outsourcing, Insourcing und Ressourcenplanung	108

4	Interventionelle Studien	113	4.5	Analyse	172
4.1	Ideen	113	4.5.1	Analysenplan	172
4.1.1	Fallserien als Erkenntnismittel	115	4.5.2	Statistische Tests	174
4.1.2	Orphan Drugs und Studien in kleinen Patientenpopulationen ...	117	4.6	Berichterstattung	177
4.1.3	Klinische Studien mit Kindern ...	118	4.7	Häufige Probleme	182
4.1.4	Bildgebende Verfahren zur Beschleunigung klinischer Entwicklung	118	4.7.1	Finanzen	183
4.2	Forschungsdesign	119	4.7.2	Patienten	183
4.2.1	Verblindung	124	4.7.3	Zeit	190
4.2.2	Kontrollgruppen	124	4.7.4	Administration	191
4.2.3	Gruppenzuteilung	125	4.7.5	Unerwartete Ereignisse (inkl. Nebenwirkungen)	192
4.2.4	Anzahl Interventionen pro Subjekt	125	4.7.6	Ethische, juristische und regulatorische Fragen	197
4.2.5	Patientenauswahl	126	5	Nicht-interventionelle Studien	207
4.2.6	Phasen der klinischen Forschung ..	127	5.1	Ideen	212
4.2.7	Heilversuch	131	5.1.1	Versorgungsforschung	215
4.2.8	Compassionate Use	132	5.2	Forschungsdesign	218
4.2.9	Anwendung der Arzneimittel- härtetfallverordnung	133	5.2.1	Anwendungsbeobachtung (AWB)	219
4.3	Planung	133	5.2.2	Register	221
4.3.1	Inhalte	133	5.2.3	Kohortenstudien	225
4.3.2	Statistik	142	5.2.4	Fallkontrollstudien	225
4.3.3	Finanzen und Ressourcen	155	5.3	Planung	228
4.3.4	Juristische und regulatorische Aspekte	157	5.3.1	Inhalte	228
4.4	Durchführung	163	5.3.2	Statistik	231
4.4.1	Präinitiierung	164	5.3.3	Finanzen und Ressourcen	236
4.4.2	Initiierung	164	5.3.4	Juristische und regulatorische Aspekte	237
4.4.3	Monitoring	165	5.4	Durchführung	238
4.4.4	Close-out-Visit (Abschlussbesuch)	166	5.5	Analyse	238
4.4.5	Patientenwerbung	167	5.6	Berichterstattung	240
4.4.6	Prüfertreffen	167	5.6.1	Kriterien für Berichte von Beobachtungsstudien	247
4.4.7	Monitortreffen	168	5.7	Häufige Probleme	247
4.4.8	For Cause Audit (Audit auf Verdacht)	168	5.7.1	Vor Beginn der Studie	247
4.4.9	SUSAR	170	5.7.2	Während der Studie	248
4.4.10	Feasibility (Durchführbarkeit) ...	171	5.7.3	Während der Analyse	248
4.4.11	Meilensteine	171	5.8	Literaturbeispiele	249

6	Diagnostika-Studien	251	8.1.2	GCP-Verordnung	314
6.1	Ideen	251	8.1.3	Europäische Direktive Klinische Prüfung	329
6.2	Forschungsdesign	253	8.1.4	Europäische Direktive GCP	329
6.3	Planung	255	8.1.5	ICH-GCP	330
6.3.1	Inhalte	255	8.1.6	Medizinproduktegesetz (MPG) . .	330
6.3.2	Statistik	256	8.2	Checklisten	350
6.3.3	Finanzen und Ressourcen	259	8.2.1	Prüfplanleitlinie zur Guten Klinischen Praxis (CPMP/ICH/135/95)	350
6.3.4	Juristische und regulatorische Aspekte	259	8.2.2	Prüfartzordner (Gliederung)	350
6.4	Durchführung	259	8.2.3	Pre-Monitoring Visit Report	351
6.5	Analyse	260	8.2.4	Monitoring Visit Report	351
6.6	Berichterstattung	260	8.2.5	Close-out Visit Report	352
6.7	Häufige Probleme	261	8.2.6	Antrag bei Behörde inkl. EUDRACT-Nummer	352
6.8	Literaturbeispiel	262	8.2.7	Fax bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen	352
7	Trends in der klinischen Forschung	263	8.3	Formularvorlagen	352
7.1	Globalisierung	263	8.3.1	Prüfartzvertrag	352
7.2	Digitalisierung	267	8.3.2	Patientenaufklärung und -einverständniserklärung	353
7.2.1	Probleme bei der Anwendung digitaler Technologien	268	8.4	Formeln zur Fallzahl- berechnung	353
7.2.2	Probleme bei der Validierung elektronischer Quelldaten	269	9	Literatur und Links	355
7.2.3	Notwendige Voraussetzungen zur Einführung von EDC	269	9.1	Literatur	355
7.3	Pharmakogenomik	271	9.2	Weiterführende Literatur	363
7.4	Meta-Analysen	272	9.2.1	Allgemein	363
7.5	Health Technology Assessment und Comparative Effectiveness Research	274	9.2.2	Biostatistik	364
8	Anhang	277	9.3	Links	364
8.1	Gesetze	277	9.3.1	Literatur	364
8.1.1	Arzneimittelgesetz (15. AMG-Novelle), ergänzt durch das 2. Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften)	277	9.3.2	Behörden	365
			9.3.3	Verbände und Gesellschaften	365
			Glossar		367
			Sachverzeichnis		375

This page intentionally left blank

Abkürzungsverzeichnis

A

AMG	Arzneimittelgesetz
AMNOG	Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz
AMHV	Arzneimittelhärtefallverordnung
AND	Activity Network Diagram
ArbNErfG	Arbeitnehmererfindungsgesetz
ARO	Academic Research Organisation
Art.	Artikel
ASR	Annual Safety Report
AWB	Anwendungsbeobachtung

B

BCPNN	Bayesian Confidence Propagation Neural Network
BDSG	Bundesdatenschutzgesetz
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BfS	Bundesamt für Strahlenschutz
BGB	Bürgerliches Gesetzbuch
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BOB	Bundesoberbehörde
BSC	Balanced Scorecard

C

CCM	Critical Chain Management
CDISC	Clinical Data Interchange Standards Consortium
CE	Communauté Européenne
CHMP	Committee for Human Medicinal Products
CIB	Clinical Investigator's Brochure
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences

CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
CRF	Case Record Form
CRM	Customer Relation Management
CRO	Clinical Research Organisation
CSI	Customer Satisfaction Index
CTA	Clinical Trial Application
CTD	Common Technical Dossier
CVMP	Committee for Veterinary Medicinal Products

D

DAE	Deutsche Arbeitsgemeinschaft Epidemiologie
DIR	Dear-Investigator-Letter
DMC	Data Monitoring Committee
DRG	Diagnose-related Groups
DSMB	Data Safety Monitoring Board
DSUR	Developmental Safety Update Report

E

EBM	Evidence-based Medicine
EBS	Empirical Bayes Screening
eCRF	electronic case report form
EDC	Electronic Data Capture
EFPIA	European Federation of Pharmaceutical Industries Associations
EK	Ethikkommission
EMA	European Medicines Agency
EMEA	European Medicines Evaluation Agency
EPAR	European Pharmaceutical Assessment Report
ERP	Enterprise Ressource Planning
EU	Europäische Union

F		IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
FDA	Food and Drug Agency	IRB	Institutional Review Board
FPFV	First Patient First Visit	IST	Investigator-sponsored Trials
FTE	Full Time Equivalent	ITT	Intent to Treat
		IVRS	Interactive Voice Recognition System
G			
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss Ärzte und Krankenkassen	K	
GCP	Good Clinical Practice	KKS	Koordinationszentrum für klinische Studien
GCP-V	Verordnung zur Good Clinical Practice	KOL	Key Opinion Leader
GEP	Good Epidemiological Practice		
GLP	Good Laboratory Practice	L	
GMP	Good Manufacturing Practice	LKP	Leiter der klinischen Prüfung
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte	LPLV	Last Patient Last Visit
H			
HTA	Health Technology Assessment	M	
I		MABEL	Minimally Adverse Biological Effect Level
IB	Investigator's Brochure	MCDA	Multi Criteria Decision Analysis
IC	Information Component	MDD	Medical Device Directive
ICH	International Conference for Harmonisation	MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform	MGPS	Multi-item Gamma Poisson Shrinker
IDMC	Independent Data Monitoring Committee	MP	Medizinprodukt
IIT	Investigator-initiated Trials	MPG	Medizinproduktegesetz
IMP	Investigational Medicinal Products	MVZ	Medizinisches Versorgungszentrum
IMPD	Investigational Medicinal Product Dossier	N	
IMS	Institute for Medical Statistics	NCE	New Chemical Entity
IND	Investigational New Drug	NDA	New Drug Application
INDSR	Investigational New Drug Safety Report	NICE	National Institute for Clinical Excellence
INN	International Nonproprietary Name	NIH	National Institute of Health
IP	Intellectual Property	NIS	nicht-interventionelle Studie

NME New Molecular Entity
 NNH Number Needed to Harm
 NNHu Unmitigated Failure
 NNT Number Needed to Treat
 NNTu Unqualified Success
 NOAEL No Adverse Effect Level

P

PASS Post-authorization Safety Study
 PEI Paul-Ehrlich-Institut
 PharmBetrV Pharmabetriebsverordnung
 PIP Paediatric Investigation Plan
 PISR Periodic Investigator Safety Report
 PLA Product License Application
 PMS Prescription Monitoring System
 POC Proof of Concept
 PRR Proportional Reporting Ratio
 PSUR Periodic Safety Update Report

Q

QA Quality Assurance
 QC Quality Control
 QoL Quality of Life
 QS Qualitätssicherung
 QALY Quality Adjusted Life Year

R

RDC Remote Data Capture
 RL Richtlinie
 ROC Receiver Operator Characteristic

ROR Reporting Odds Ratio
 RöV Röntgenverordnung

S

SAE Serious Adverse Event
 SBA Summary Basis of Approval
 SDV Source Data Verification
 SMO Site Management Organisation
 SOP Standard Operating Procedures
 StGB Strafgesetzbuch
 STIKO Ständige Impfkommision
 StrlSchV Strahlenschutzverordnung
 SUSAR Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction

T

TURBO Transparent Uniform Risk Benefit Overview

U

UAW Unerwünschte Arzneimittelwirkung

V

VFA Verband der forschenden Arzneimittelhersteller

W

WHO Weltgesundheitsorganisation

This page intentionally left blank

1 Einführung

Klinische Forschung umfasst alle Untersuchungen, die an Patienten oder gesunden Probanden zum Ziel der Gewinnung von wissenschaftlicher Erkenntnis durchgeführt werden. Für die klinische Forschung im breiten Umfeld gilt die grobe Unterteilung nach interventionellen und nicht-interventionellen Studien. Bei letzteren wird lediglich beobachtet. Studien an Diagnostika oder epidemiologische Untersuchungen zählen ebenso zur klinischen Forschung. An der Grenze liegen Untersuchungen, die z. B. die Häufigkeit bestimmter Erkrankungen zum Thema haben oder die die Versorgung bestimmter Erkrankungen oder Bevölkerungsgruppen untersuchen. Die klinischen Studien mit Arzneimitteln, die einen großen Teil dieses Buches ausmachen, sind ein Sonderfall der interventionellen klinischen Forschung.

Die klinische Prüfung wurde durch das Arzneimittelgesetz (AMG), 12. Novelle, § 4, erstmals in Deutschland definiert. Es handelt sich dabei um Untersuchungen mit Arzneimitteln, bei denen – zur Diagnostik oder Therapie – systematisch Erkenntnisgewinne gesammelt werden. Damit fallen folgenden Untersuchungen und Forschungsmethoden nicht unter das AMG:

- Studien an Diagnostika
- Reine Beobachtungsstudien
- So genannte Feldstudien

Dieses Buch berücksichtigt die 15. AMG-Novelle, die zum 1.9.2009 in Kraft getreten ist, das 2. Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften, das am 29.06.2012 vom Bundestag verabschiedet wurde und zum 26.10.2012 in Kraft getreten ist, sowie das 2010 novellierte Medizinproduktegesetz (MPG).

In einer Grauzone befinden sich derzeit noch Beobachtungsstudien, bei denen für den Teilnehmer nicht gefährliche Interventionen durchgeführt werden, etwa zusätzliche Fragebögen, zusätzliche Besuchstermine oder eine Cluster-

Randomisierung, bei der statt einzelner Patienten ganze Prüfstellen einer bestimmten Intervention zugeordnet werden. Damit ist nicht die Randomisierung an einer Prüfstelle gemeint, sondern dass eine Prüfstelle eine bestimmte Therapie durchführt, eine andere Prüfstelle eine andere, und dass diese Zuordnung zufällig geschieht.

Für Medizinprodukte gilt das Medizinproduktegesetz (MPG). Zu den Medizinprodukten gehören medizinische Geräte, etwa Defibrillatoren, ebenso wie diagnostische Tests, bei denen bestimmte Substanzen in Blut oder anderen biologischen Proben bestimmt werden. Die Regelungen sind ähnlich, aber nicht identisch. Die Grundsätze der *Good Clinical Practice* (GCP) treffen auch auf Studien mit Medizinprodukten zu. Gelegentlich gibt es Produkte, bei denen sowohl ein Medizinprodukt als auch ein Arzneimittel involviert sind. Ein Beispiel dafür sind Pulver zur Inhalation bei Asthma, wobei das Inhalationsgerät dem Medizinproduktegesetz zugehört, das gesamte Produkt selbst aber in seiner klinischen Prüfung und bei der Zulassung wie ein Arzneimittel zu behandeln ist.

Eine wichtige Aufgabe der klinischen Forschung ist die Erzeugung von Wissen, das den Entscheidungsträgern in der Medizin zur Verfügung steht. Es geht dabei um die Hilfe bei Entscheidungen bei einzelnen Patienten (externe und interne Validität), die Messung der Qualität medizinischer Versorgung, den Vergleich mit etablierten Diagnostika und Therapien und vor allem auch die Zulassung von Arzneimitteln und Medizinprodukten (Tunis et al. 2003). Dabei können auch Analysen großer Datenbanken dort eine Hilfe sein, wo randomisierte Studien nicht durchführbar sind oder zu lange brauchen. So hat man beispielsweise die Effekte verschiedener Medikamente in der Sekundärprophylaxe der Gesamt mortalität bei Patienten mit ischämischen Herzer-

krankungen gezeigt (Hippisley-Cox u. Coupland 2005).

Zu den Hauptrollen bei klinischen Prüfungen zählen der Sponsor, der Prüfer, die Behörden und im allgemeinen Sinn der Gesetzgeber. Ähnlich verhält es sich bei Medizinprodukten. Bei allgemeiner klinischer Forschung ohne ein Arzneimittel sind die Rollen nicht geregelt. Es wird jedoch ein Verantwortlicher für das For-

schungsvorhaben benannt, und die ethische Überprüfung des Forschungsvorhabens findet durch die zuständige Ethikkommission statt, wobei diese sich auf eine berufsrechtliche Beratung beschränkt, deren Ergebnis für den Arzt nicht bindend ist.

Zu den Definitionen im Einzelnen wird auf das Glossar im Anhang (S. 367 ff.) verwiesen (CDISC Clinical Research Glossary 2006).

2 Ethisches, juristisches, regulatorisches und organisatorisches Umfeld

Klinische Forschung ist Forschung am gesunden Freiwilligen oder am freiwillig teilnehmenden Patienten. Dies bedeutet, dass die Entscheidung an einer klinischen Prüfung teilzunehmen, immer freiwillig sein muss. Ausnahmen gelten für klinische Prüfungen in Situationen, bei denen ein Patient minderjährig oder nicht einwilligungsfähig ist und wo ein Betreuer gesetzlich zu bestimmen sein wird (Abb. 2-1).

Um den Schutz des Patienten zu gewährleisten, hat der Gesetzgeber für Studien mit Arzneimitteln eine doppelte Sicherung eingebaut. Die Ethikkommission (EK) muss eine zustimmende Bewertung abgeben, und die Bundesoberbehörde muss die Prüfgenehmigung erteilen. Bei Studien, in denen ein Medikament mit Placebo verglichen wird, gilt grundsätzlich die Individualethik, d. h. eine solche Studie darf mit

einem Nutzen für Dritte (Fremdnützigkeit) nicht begründet werden; in Ausnahmefällen kann ein Nutzen für die Gruppe aller Patienten mit dieser Erkrankung (Gruppennützigkeit) herangezogen werden. In die 12. AMG-Novelle sind solche sozialetischen Aspekte, der so genannte Gruppennutzen, eingeflossen: So kann auch Placebo eingesetzt werden, wenn das Prinzip des minimalen Risikos und minimaler Beeinträchtigung eingehalten wird – nicht jedoch bei Minderjährigen. Der einzelne Patient muss keinen Vorteil von der Studie haben. Ein Gruppennutzen bezieht sich auf eine vergleichbare Gruppe von Patienten, die (hoffentlich) später von der Entwicklung des Arzneimittels profitieren werden.

Weitere Veränderungen haben sich ergeben bei Studien mit nicht einwilligungsfähigen Per-

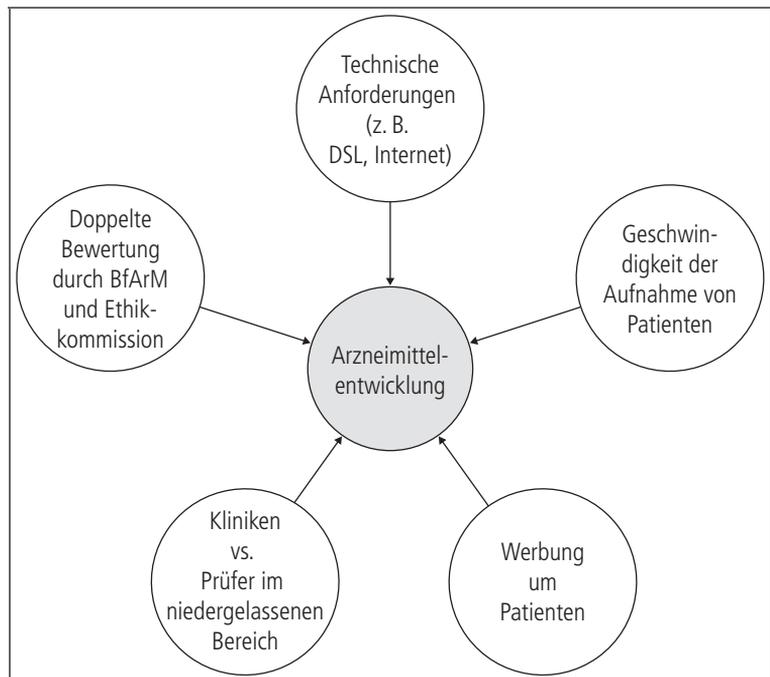


Abb. 2-1 Problemfelder der klinischen Arzneimittelentwicklung.

sonen, insbesondere bei Kindern, bei denen erstmals auch Placebo-kontrollierte Studien erlaubt sind. Die Europäische Union hat seit kurzer Zeit klare Regelungen getroffen, die sicherstellen, dass bei allen neuen Arzneimitteln, die auch oder vorwiegend bei Kindern eingesetzt werden, ein pädiatrischer Entwicklungsplan (PIP = *Paediatric Investigation Plan*) vorgelegt und auch durchgeführt wird. Dieser pädiatrische Entwicklungsplan ist für jede neue Substanz vorzulegen, wenn eine Anwendung bei Kindern nicht ohnehin ausgeschlossen ist, da die Erkrankung bei jenen nicht vorkommt. Auch bei bereits zugelassenen Arzneimitteln kann ein solcher Plan vorgeschlagen werden, wodurch der Patentschutz um bis zu 6 Monate ausgedehnt werden kann – auch dann, wenn die Studie selbst nicht erfolgreich ist. Obgleich der PIP von einem Komitee der EMA genehmigt wurde, muss er dennoch der Bundesoberbehörde zur Genehmigung und der Ethik-Kommission zur zustimmenden Bewertung vorgelegt werden.

Für die Durchführung der klinischen Forschung unterscheidet man häufig zwischen *Hard Law* und *Soft Law*. Unter dem ersteren sind die nationalen und die internationalen Gesetzeswerke zu verstehen. Unter *Soft Law* sind Vorschläge zusammengefasst, die zwar nicht bindend sind, aber einen akzeptierten wissenschaftlich-ethischen Standard bedeuten. Zu ihnen gehören die Empfehlungen der EMA, der *International Conference of Harmonisation* (ICH) oder des Weltärztebundes, wie sie in der Deklaration von Helsinki ihren Ausdruck finden. Auch die Anleitungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zur GCP werden zum *Soft Law* gerechnet.

2.1 Ethisches Umfeld

Das ethische Umfeld betrifft die gesamte klinische Forschung, jedoch die Arzneimittelstudien ganz besonders. Hier können Interessenkonflikte zwischen den teilnehmenden Patienten und den Interessen des häufig auch industriellen

Sponsors deutlich werden. In solchen Fällen einen Interessenausgleich herbeizuführen ist eine ethische und wissenschaftliche Aufgabe. Dabei ist zu berücksichtigen, dass ein minimaler ethischer Konsens weltweit schwer erreichbar ist und bestenfalls in den entsprechenden Deklarationen der Vereinten Nationen gefunden werden kann. Eine weitere Quelle dieses minimalen ethischen Konsenses findet man in den entsprechenden Unterlagen der WHO, die im Internet zur allgemeinen Verfügung stehen. Diese enthalten praxisnahe Anleitungen zu ethischen Fragen der klinischen Forschung, insbesondere auch der Arzneimittelforschung.

Zu den allgemein akzeptierten Prinzipien der ethischen Überlegungen gehört alles, was im Umkehrschluss die Folge der Deklaration von Nürnberg gewesen ist. Was zu Zeiten des Dritten Reiches an unfreiwilligen Versuchspersonen erfolgt ist, wurde zum Anlass genommen, um eine Deklaration minimaler Erfordernisse zu etablieren. Zu diesen Erfordernissen zählt, dass der Patient einer klinischen Prüfung zustimmen muss und diese Zustimmung – ohne Angabe von Gründen – jederzeit zurückziehen kann. Dadurch dürfen ihm keine Nachteile entstehen. Ein weiterer Aspekt ist, dass die Voraussetzung der klinischen Prüfung ein überschaubares Risiko nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis ist, d. h. nach dem Kenntnisstand der medizinischen Wissenschaft.

Ein weiteres, in den letzten Jahren stärker betontes, ethisches Kriterium ist die Transparenz. Es betrifft nicht nur die Wahrhaftigkeit gegenüber den teilnehmenden Personen, sondern auch die Offenlegung von Informationen für gesamte klinische Prüfungen und Prüfprogramme. Obgleich die Offenlegung einer klinischen Prüfung zu Beginn in einem der internationalen Register nicht bindend ist, stellt sie einen wesentlichen Fortschritt aus ethischer Hinsicht dar. Hinzu kommt, dass die Herausgeber der wichtigsten Fachzeitschriften abgesprochen haben, dass sie nur Ergebnisse solcher Studien veröffentlichen werden. Ähnliches gilt für die Verpflichtung, die Ergebnisse je-

der klinischen Prüfung als strukturierte Zusammenfassung der Öffentlichkeit innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Prüfung zur Kenntnis zu geben (AMG, § 42b). Hierfür können entsprechende Seiten im Internet genutzt werden. In Deutschland ist diese Verpflichtung durch das Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz (AMNOG; in Kraft seit 1. Januar 2011) verpflichtend geworden und betrifft Studien bis zurück ins Jahr 2004.

In den letzten Jahren ist auch das Prinzip des fairen Marktpreises (*Fair Market Value*) zu den grundlegenden ethischen Aspekten hinzugekommen. Es bedeutet, dass bei den Zahlungen an die Prüfungsteilnehmer Grundlagen der Fairness und Transparenz anzuwenden sind. Dies gilt auch für die Honorare der Prüfer, um bei Patienten nicht das Gefühl einer »Risikoprämie« und bei den durchführenden Prüfern keinen finanziellen Konflikt im Sinne eines Korruptionsverdachts aufkommen zu lassen. Als grobe Richtschnur kann gelten, dass dem Prüfer für die studienspezifischen Aktivitäten minimal der einfache Satz und maximal der 3,5-fache (bzw. 2,3-fache bei technischen Leistungen) der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) gezahlt wird. Dies würde dann den Gemeinkostenanteil (Overhead) der Institution einschließen.

Die WHO betont darüber hinaus globale ethische Aspekte. Dies betrifft – schließt aber nicht andere Aspekte aus – die folgenden Punkte:

■ **Studien in Regionen mit nicht ausreichend entwickelten Gesundheitssystemen:** Hier soll darauf geachtet werden, dass der medizinische Standard dieser Studien identisch mit dem in entwickelten Industrieländern ist.

■ **Verhalten für die Zeit nach der Studie:** Hier legt der Weltärztebund Wert darauf, dass der Sponsor sich Gedanken macht, wie die Prüfungsteilnehmer nach Abschluss der Prüfung betreut werden, und dass Sorge getragen wird, dass sie für die Teilnahme möglicherweise eine »Kompensation« in Form einer besseren Behandlung danach bekommen.

■ **»Placebo-Länder«:** Die unterschiedlichen medizinischen Standards bringen es mit sich,

dass in bestimmten Ländern der Zugang zu moderner Medizin so beschränkt ist, dass Placebo-kontrollierte Studien anders als in entwickelten Industrieländern gesehen werden können. Häufig ist dies dann der Fall, wenn moderne Medizin dort nicht oder nur privilegierten Patienten zur Verfügung steht. Ein Patient in einem solchen Land hätte ohnehin nur die Wahl zwischen keiner Behandlung und der in einer Placebo-kontrollierten Studie, die ihm ein Arzneimittel mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit zuordnet. Deshalb könnten diese dort in bestimmten Fällen als ethisch unbedenklich gesehen werden. Da dies im Rahmen einer globalen Ethik ein Problem darstellt, ist für die Platzierung der Studien in solchen Ländern eine ausführliche ethische Begründung notwendig. Medizinisch unnötige Studien sind auch in solchen Ländern natürlich klar abzulehnen.

■ **Wirtschaftliche Zwänge:** Die Entscheidung von Sponsoren, Entwicklungsprogramme zu terminieren, weil möglicherweise kommerzielle Aspekte einer weiteren Verfolgung des Programms entgegenstehen, ist unter ethischen Aspekten gelegentlich fragwürdig. Dies betrifft auch den Abbruch einer klinischen Prüfung. Es ist insbesondere problematisch, dass in bestimmten Indikationsgebieten von vielen Firmen keinerlei Forschung mehr durchgeführt wird, obwohl gerade dort gesundheitsökonomisch gesehen mit verhältnismäßig geringen Mitteln Fortschritte zu erzielen wären. Dies betrifft vor allem Erkrankungen in der Dritten Welt wie beispielsweise einige der immer noch nicht beherrschbaren parasitären Erkrankungen, aber auch bakterielle und virale Infektionen.

Mittlerweile erlauben der *Orphan Drug Act* und seine Entsprechung in der EU, auch bei Indikationen, die zunächst unprofitabel erscheinen, eine wenn auch abgekürzte Forschung und Entwicklung. Der Gesetzgeber »belohnt« diesen Aufwand in der Regel mit einer Reduktion der Zulassungskosten sowie einer auf teilweise über 10 Jahre beschränkten Marktexklusivität, jedenfalls solange nicht ein

nachweislich besseres Arzneimittel zugelassen wird.

2.1.1 Deklarationen von Helsinki und Edinburgh

Die Deklaration von Edinburgh (2000) stellt eine Weiterentwicklung der Deklarationen von Nürnberg (1947) und Helsinki (1996) dar. Ausgehend von den Menschenversuchen im Dritten Reich wurden erstmals Kriterien dargelegt, die bei experimentellen Untersuchungen an Patienten zu beachten sind. Die Deklaration von Nürnberg beschäftigt sich allerdings nicht mit epidemiologischen Untersuchungen, insbesondere nicht mit Beobachtungsstudien, und auch nicht mit Untersuchungen an freiwilligen Probanden, sofern die Studien nicht-invasive Methoden und Interventionen benutzen.

Während die Deklaration von Nürnberg vor allem die physische Integrität der Patienten, die möglichen Risiken und vor allem die Einwilligung des Patienten in den Vordergrund stellten, sind im Laufe der Zeit zusätzliche Aspekte in die Deklaration aufgenommen worden. Neben der Erweiterung auf nicht-interventionelle Studien und der Präzisierung, dass alle Versuche am Menschen einer Ethikkommission vorgelegt werden müssen, sind bezüglich der Überprüfung eines Forschungsprogramms stärker bindende Regeln hinzugekommen. Während ursprünglich nur die Beratung durch eine Ethikkommission notwendig war, wird ein positives Votum der Ethikkommission seit der Deklaration von Helsinki als notwendig erachtet. Auch eine Prüfgenehmigung durch eine staatliche Institution wird seit den 70er-Jahren als notwendig erachtet und ist erstmals in den USA einheitlich durchgesetzt worden.

In der Weiterentwicklung der Deklaration von Helsinki hat es um die Deklaration von Edinburgh wegen einiger Aspekte ausführliche Diskussionen gegeben. So fordert sie, dass Placebo-kontrollierte Studien auf ein Minimum beschränkt werden und dort ein Gruppennutzen

nicht erlaubt sei. Auch ein Fremdnutzen wird von der Deklaration von Edinburgh als vollständig ausgeschlossen gesehen. Die Deklaration fordert außerdem, dass der Sponsor eine Zuständigkeit für die Nachbehandlung der Patienten nach der Studie im Sinne eines optimalen Therapiestandards erhält. Vor allem wegen dieser Forderung, die als praktisch nicht durchführbar erscheint, ist die Deklaration von Edinburgh z. B. nicht in die deutsche Arzneimittelgesetznovelle aufgenommen worden, so dass man sich dort auf die vorhergehende Fassung der Deklaration von Helsinki bezieht, die die kontroversen Punkte nicht enthält. Weitere Klarstellungen durch den Weltärztebund 2002 und 2004 sollten jedoch die Hindernisse der Übernahme der neuesten Version aus dem Weg geräumt haben, insbesondere was die Verwendung von Placebo betrifft.

Alle Deklarationen gelten als *Soft Law* und können daher nicht als justiziables Rechtsgut betrachtet werden, auch nicht im Sinne des Völkerrechts. Die wesentlichen Aspekte der Deklarationen sind sowohl in das deutsche Arzneimittelgesetz als auch in die GCP-Verordnung aufgenommen worden, so dass sich die Deklaration für Deutschland eigentlich erübrigt.

Besonders schwierig werden die Abwägungen, wenn Kinder (Minderjährige) oder nicht mehr geschäftsfähige Patienten involviert sind. Bei Kindern gilt die Regel, dass sie nur in Studien aufgenommen werden dürfen, wenn sie entweder einen direkten Nutzen haben oder wenn es sich um minimale Risiken und Belästigungen handelt (Wendler et al. 2005). Diese minimalen Risiken, wie sie für den so genannten Gruppennutzen gelten, sind aus den Alltagsrisiken ableitbar, wenn also das Kind »wie üblich« behandelt würde. So liegt das Mortalitätsrisiko für Kinder, durch einen Autounfall zu sterben, bei 0,6 pro eine Million Autofahrten, bei Jugendlichen bei 4 pro eine Million Autofahrten. Selbst beim Baseball gibt es pro eine Million Spiele eines Jugendlichen immerhin 58 schwerwiegende, aus dem Spiel folgende Behinderungen. Bei medizinischen Untersuchungen besteht bei der Blutentnahme ein

Risiko von 375 Ohnmachtsanfällen auf eine Million Blutentnahmen. Psychologische Risiken sind noch schwerer zu fassen. Man hat vorgeschlagen, ein Verletzungsrisiko von unter 250 pro eine Million als »minimales Risiko« zu definieren. Allerdings lassen sich auch an anderen Kriterien orientierte Standards definieren: Standards, die sich an dem Risiko orientieren, das sich für jeden in einer Gemeinschaft Lebenden stellt, oder die mit Vorteilen der Aktivitäten verglichen werden, aus denen die Risiken erwachsen, wie z. B. einfache und nicht sehr riskante Sportarten.

2.1.2 Ethikkommission

Ethikkommissionen (EK) sind Gremien, die die wissenschaftliche und ethische Qualität einer Studie bewerten. Sie sind meist aus Medizinerinnen und Naturwissenschaftlerinnen sowie Juristinnen und medizinischen Laien zusammengesetzt. Die Statuten der Ethikkommission regeln die internen Abläufe einschließlich der Sitzungen, Mitgliedschaft und Gebühren. Ethikkommissionen in Deutschland sind nach Landesrecht gebildet und entweder Organe der jeweiligen Landesärztekammern, der Universitäten oder, seltener, des jeweiligen Ministeriums oder seiner nachgeordneten Behörde (z. B. in Berlin). Seit der 12. AMG-Novelle und der Einführung eines bindenden Votums übernehmen die EKs hoheitliche Aufgaben, die auf dem Weg über die Verwaltungsgerichte auch anfechtbar sind.

Die Notwendigkeit von Ethikkommissionen wurde bereits in der Deklaration von Nürnberg, später in den Deklarationen von Helsinki und den Weiterentwicklungen der ursprünglichen Fassung beschrieben. In den USA sind vergleichbare Organisationen schon lange aktiv (*Institutional Review Board*, IRB) und existieren an jeder Klinik. Jedoch ist ihre Entscheidung in den meisten Fällen auf eine Klinik beschränkt, wenn sich nicht mehrere Kliniken auf die Nutzung desselben (professionellen) IRB verständigt haben.

Seit etwa 20 Jahren gibt es eine internationale Arbeitsgruppe, die Vertreter der Zulassungsbehörden, Ethikkommissionen, Universitäten und Industrie sowie weitere Fachleute umfasst. Sie repräsentieren Nordamerika, Europa und Japan – und somit die wichtigsten Märkte. Ihre ständige Aufgabe ist es, technische und wissenschaftliche Standards in der Arzneimittelentwicklung zu vereinheitlichen. Diese Vereinigung wird *International Conference for Harmonisation* (ICH) genannt. Vor allem die Richtlinie zur *Good Clinical Practice* (GCP) hat Vorbildcharakter. ICH/GCP hat die Notwendigkeit, die Aufgaben und die Zusammensetzung von Ethikkommissionen beschrieben. Das deutsche Arzneimittelgesetz hat die Aufgabe der Ethikkommission für klinische Prüfungen seit 1976 definiert, wobei den Ethikkommissionen lediglich eine beratende Stimme zukam. Seit der 5. AMG-Novelle von 1994 haben sie auch die Möglichkeit, ein Veto gegen eine Studie einzulegen.

Nach der Umsetzung der Europäischen Richtlinie für klinische Prüfungen sind die Ethikkommissionen einer der beiden entscheidenden Genehmiger (»zustimmende Bewertung«) für eine klinische Prüfung. Das Arzneimittelgesetz definiert die Aufgaben der EK nur für klinische Prüfungen. Für Beobachtungsstudien oder andere Forschungsvorhaben beschreibt das Berufsrecht individuell bei den Ärztekammern, ob eine Ethikkommission angehört werden muss und welche Unterlagen einzureichen sind. Bei solchen Forschungsvorhaben hat die Ethikkommission nur eine beratende Stimme, kann also das Forschungsvorhaben selbst nicht stoppen. Bei Anwendungsbeobachtungen (AWB) haben das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) kürzlich eine bindende Empfehlung herausgebracht. Auch der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller (VFA) hat in einer Selbstverpflichtung u. a. die obligatorische Einschaltung einer EK vorgesehen.

Bei Medizinprodukten gilt seit der 4. MPG-Novelle, die 2010 in Kraft trat, für klinische

Prüfungen ein ähnliches Recht wie bei Arzneimitteln. Seit der 12. AMG-Novelle sind neben der Novelle selbst die GCP-Verordnung (GCP-V) sowie die – allerdings nicht bindenden – Beschlüsse der Arbeitsgemeinschaft der Medizinischen Ethikkommissionen e.V. für die Arbeit der EK maßgeblich.

Die Ethikkommission hat vor der klinischen Prüfung die Aufgabe, das Prüfvorhaben auf ethische Aspekte zu überprüfen. Während der Studie soll sie die Sicherheit der Studienteilnehmer gewährleisten und nach der Studie den Bericht über die Studie in Empfang nehmen.

Es wird zwischen der Aufgabe der federführenden Ethikkommission, die das Votum ausspricht, nachdem sie sich mit den anderen Kommissionen »ins Benehmen gesetzt hat«, und den mitberatenden Kommissionen unterschieden. Diese Ethikkommissionen können zum Prüfplan Kommentare abgeben, wofür ihnen 20 Tage als Frist gesetzt sind. Der Sponsor erhält diese Kommentare nicht, sie werden von der federführenden Ethikkommission entgegengenommen, diskutiert und übernommen oder abgelehnt. Die primäre Aufgabe der mitberatenden EK ist die Überprüfung der Eignung der Prüfstelle, des Prüfers und des Stellvertreters des Prüfers, wenn diese in ihrem Einzugsbereich arbeiten.

Welches die federführende Ethikkommission ist, richtet sich nach der Zugehörigkeit des Leiters der klinischen Prüfung (LKP). Dies lässt sich auch umgekehrt interpretieren, nämlich dass die Auswahl des Leiters der klinischen Prüfung die zuständige federführende Ethikkommission determiniert. Für den LKP gilt, dass er mindestens zwei Jahre Erfahrung in klinischen Prüfungen nachweisen und selbst Prüfer sein muss.

Alle Ethikkommissionen verfügen über ein Statut, das die internen Prozesse regelt, sowie eine dokumentierte Zusammensetzung, die dem Sponsor spätestens dann bekannt zu machen ist, wenn ein Zulassungsantrag eingereicht wird. Ohne diese Information wäre der Zulassungsantrag nach GCP unvollständig.

Die Antragsunterlagen für die Ethikkommission sind fast mit denen der *Clinical Trial Application* (CTA) identisch, die zur Genehmigung der Bundesoberbehörde vorgelegt wird. Im Gegensatz zur CTA erhält die Ethikkommission keine Informationen über die Substanz selbst (das *Investigational Medicinal Product Dossier*, IMPD), dafür erhält sie exklusiv Detailinformationen über die Prüfer und die Prüfstellen.

Aus der Erfahrung der Ethikkommissionen sollten die Sponsoren bei den folgenden Bereichen ihre Qualität erhöhen:

- Die wissenschaftliche Begründung, warum gerade diese Studie nun durchgeführt werden soll, fehlt in der Risiko-Nutzen-Bewertung.
- Die Patienteninformation ist nicht in für Patienten verständlicher Sprache verfasst.
- Es ist nicht klar, unter welchen Umständen einzelne Patienten aus der Studie genommen werden bzw. wann die gesamte Studie beendet wird.
- Die Begründung für die Anwendung von Placebo ist nicht stichhaltig.
- Es ist nicht klar, wie der Patient nach der Studie weiter behandelt werden wird.

Ähnlich wie die Bundesoberbehörde prüft die federführende Ethikkommission zunächst für maximal 10 Tage die formale Korrektheit des Antrags, wonach sie den mitberatenden Kommissionen 20 Tage Zeit gibt, um ihre Meinung zu äußern, die sie dann für ihre eigene Entscheidung verwendet. Die Ethikkommission trifft ihre Entscheidung in der Regel während einer Sitzung. Sie kann, muss aber nicht, einen Vertreter des Sponsors und/oder den LKP zu einer Anhörung einladen. In Ausnahmefällen wird eine Telefonkonferenz durchgeführt. In manchen Fällen, die in der Satzung spezifiziert sind, kann die Übernahme von Auflagen auch durch den Vorsitzenden geprüft werden. Für die Ethikkommission ist bei multizentrischen Studien eine Beratungszeit von maximal 60 Tagen vorgesehen, die sich aber bei Mängelrügen durch einen Bearbeitungsstopp um maximal

90 zusätzliche Tage erhöhen kann. Diese 90 Tage sind die Zeit, die dem Sponsor gegeben werden, um zu der Mängelrüge Stellung zu nehmen.

Die Ethikkommission ist wie auch die Bundesoberbehörde für die Genehmigung einer Ergänzung des Prüfplans zuständig, wofür ihr 30 Tage zugestanden werden. Dies gilt jedoch nur für substantielle Änderungen, d.h. Änderungen, die einen Einfluss auf die Sicherheit des Patienten oder die wissenschaftliche Qualität der Studie nehmen könnten. Zu diesen Änderungen gehört in Deutschland auch eine neue oder ergänzte *Investigator's Brochure*, aber auch der Wechsel des Prüfers. Treten Sicherheitsfragen auf, aufgrund derer eigentlich vom Sponsor umgehend gehandelt werden müsste, empfiehlt sich der direkte Kontakt mit der EK und der zuständigen Bundesoberbehörde. Es ist dann möglich, die geplante Prüfplanänderung bereits als eigenverantwortliche Maßnahme durchzuführen, ohne dass die Studie unterbrochen werden muss. Ausnahmen vom obigen Zeitplan sind monozentrische Studien, bei denen eine Genehmigung innerhalb von 30 Tagen für den Prüfplan und innerhalb von 14 Tagen für eine Ergänzung des Prüfplans vorgesehen ist.

Der Gesetzgeber hat das positive Votum der federführenden Ethikkommission für alle anderen Kommissionen bindend gemacht. Sollte eine weitere Ethikkommission, wenn z.B. neue Prüfer in ihrem Bereich gefunden worden sind, Änderungswünsche an das Votum stellen, so haben diese Wünsche keine rechtlich bindende Wirkung. Die lokale Ethikkommission hat lediglich die Aufgabe, für diese Studie die Eignung der Prüfstelle und des Prüfers und seines Stellvertreters zu überprüfen. Der Stellvertreter muss nicht notwendigerweise Mitglied des Teams an der Prüfstelle sein. Zum Zeitpunkt des Erscheinens dieses Buches ist noch nicht klar, ob der LKP die Funktion dieses Stellvertreters für alle Prüfstellen annehmen kann; wahrscheinlich ist aber, dass ein in der gleichen Stadt oder im Umkreis ansässiger Arzt »mit vergleichbarer Qualifikation« die

Aufgabe übernehmen kann; auch eine gegenseitige Vertretung von Prüfern ist möglich.

Seit der 15. AMG-Novelle kann die EK eine zustimmende Bewertung zurückziehen, wenn die Voraussetzungen nicht mehr gegeben sind. Dies gilt ab dem 01. 10. 2012 auch dann, wenn der Stellvertreter des Prüfers, der eine dem Prüfer vergleichbare Qualifikation aufweisen muss, diesen Ansprüchen nicht genügt.

Fallstudie

Strategie für die Beantragung des Ethik-Votums bei der Auswahl des LKP und/oder der federführenden Ethikkommission

Für die klinische Prüfung bei Diabetes Typ 2 werden 10 Zentren gebraucht. Die Machbarkeitsanalyse wurde in mehreren Bundesländern durchgeführt.

Es wird Professor B., ein Meinungsbildner in Bonn, zum LKP bestimmt. Weitere 7 Kammerbezirke werden gemeldet, insgesamt 10 Ärzte.

Kommentar: Neben der fachlichen Eignung des LKP sollte die Qualität und Dialogbereitschaft der federführenden EK in die Überlegung der Auswahl genommen werden, außerdem die oft stark schwankenden Gebühren für den Antrag, die Folgeanträge sowie bei der Versendung von z. B. SUSARs. Es ist im Übrigen auch möglich, nach einem negativen Votum einer EK zu einer weiteren EK zu gehen, einen neuen LKP zu bestimmen und mit Hinweis auf das negative Votum dort ein Votum zu beantragen.

Trotz der klaren Definition gibt es einige Grenzbereiche, die hier kurz angesprochen werden sollen:

- Nach der GCP-Verordnung kann die Ethikkommission ein einziges Mal eine Nachfrage stellen. Wenn diese nicht ausreichend beantwortet wird, ist der Antrag zurückzuziehen oder gegebenenfalls noch einmal einzureichen. Das Gesetz regelt nicht den

Dialog zwischen Sponsor und Ethikkommission. Deshalb ist dringend anzuraten, bei problematischen Studien den Dialog aktiv zu beginnen, um dem Problem einer Ablehnung durch die Ethikkommission (ggf. bei Zustimmung der Bundesoberbehörde) zu entgehen. Auch die Möglichkeit von »Clarification Letters«, in denen unklare Aussagen des Prüfplans präzisiert werden, und der von den Prüfern zur Kenntnis zu nehmen und zu unterschreiben ist, sollte genutzt werden.

- Gelegentlich fordern Ethikkommissionen neben der obligatorischen Probandenversicherung Versicherungen für die darin nicht abgesicherten Prozesse. Es handelt sich hierbei meistens um die Wegeunfallversicherung. Sie ist zwar nicht vorgeschrieben, verursacht aber nur minimale Kosten und sollte daher im Zweifelsfall besser abgeschlossen werden, auch wenn die rechtliche Basis oft fragwürdig ist.
- In einigen Fällen meldet eine Ethikkommission Bedenken gegen Prüfstellen an, die nicht durch Gesetz oder GCP-Verordnung direkt gerechtfertigt sind. Oft beziehen sie sich auf eine Veröffentlichung der Bundesärztekammer, in der Empfehlungen zur Bewertung von Prüfern und Prüfstellen gegeben wurden (Bundesärztekammer 2010). In solchen Fällen wird meist angezweifelt, dass die Prüfer die fachliche oder GCP-Erfahrung haben oder dass, insbesondere bei einer *Site Management Organisation* (SMO), die Erfassung der medizinischen Anamnese qualitativ ausreichend ist. Sehr hilfreich sind solche Rückmeldungen dann, wenn ein Prüfer abgelehnt wird, weil gegen ihn ein Verfahren wegen Verstoßes gegen die Regeln von GCP oder gar ein einschlägiges Strafverfahren läuft.

Es ist bereits vorgekommen, dass Ethikkommission und Bundesoberbehörde unterschiedliche Bewertungen abgegeben haben. In einigen Fällen gab es eine Zustimmung des BfArM und eine Ablehnung der Ethikkommission. In

einem solchen Fall ist wichtig, die jeweiligen Entscheidungen umgehend zu kommunizieren, da der Gesetzgeber keinen Austausch der Informationen zwischen Ethikkommission und Bundesoberbehörde vorgesehen hat. Hier ist der Sponsor gefragt, gegebenenfalls durch eine Kompromisslösung beim Prüfplan oder bei der Patienteninformation eine einheitliche Sichtweise herzustellen. In der Regel ist dies möglich. Ein anderer Fall ist, wenn der Prüfplan von der Ethikkommission mit Auflagen genehmigt wurde, während die Bundesoberbehörde keine Auflagen verlangt hat. In einem solchen Fall genügt es nach meiner Erfahrung, die Bundesoberbehörde über diese Auflagen und deren Umsetzung zu informieren. Eine weitere Beratung durch die Bundesoberbehörde war in solchen Fällen bisher nicht notwendig. Der Gesetzgeber hat den Fall als solchen jedoch nicht beschrieben. Insgesamt ist das Verfahren der Genehmigung in Deutschland gut etabliert; die Ablehnungsquote beträgt weniger als 5 % (Gruschinske 2009, 2010; Wolf u. Hundt 2007).

2.1.3 Ärztliches Berufsrecht

Das ärztliche Berufsrecht ist je nach Ärztekammer unterschiedlich geregelt. Die Bundesärztekammer legt eine Musterberufsordnung vor, die auf dem jeweiligen Ärztetag ergänzt und verabschiedet wird. Es ist eigentlich Aufgabe der Kammern, diese Musterberufsordnung zügig umzusetzen. Dies ist jedoch nicht immer der Fall, so dass im Einzelfall die Berufsordnung der entsprechenden geografisch definierten Ärztekammer gilt.

Die folgenden Aspekte sind bei allen Kammern umgesetzt und berühren die klinische Forschung.

Finanzieller Einfluss auf Verordnungen

Es ist dem Arzt nicht erlaubt, Geld anzunehmen, um bestimmte Verordnungen zu favorisieren oder nicht weiter zu tätigen. Dies betrifft

etwa Fragen der Anwendungsbeobachtungen, bei denen der Verdacht einer Steuerung der Verordnungen aufgekommen ist. Diese müssen daher auch namentlich bezüglich der Teilnehmer an die kassenärztliche Bundesvereinigung und an den Spitzenverband Bund der Krankenkassen sowie den Verband der privaten Krankenversicherungen (PKV) gemeldet werden. Hier können dann gezielt Wirtschaftlichkeitsprüfungen angeordnet werden. Auch andere Aspekte zum Einfluss auf Verordnungen sind dabei berücksichtigt.

Der Kodex der Mitgliedsfirmen des VFA, dem sich leider andere Pharmafirmen nur teilweise angeschlossen haben, schreibt zum Beispiel für Prüfertreffen vor, dass diese keinesfalls in Hotels der höchsten Kategorie und mit einem Unterhaltungsprogramm durchgeführt werden dürfen. Somit soll die Möglichkeit genommen werden, durch Veranstaltungen dieser Art einen Einfluss auf Verordnungen und Verordnende zu gewinnen. Auch die Mitnahme von (Ehe-)Partnern ist nicht erlaubt, selbst dann nicht, wenn diese aus eigener Tasche für die Kosten aufkommen.

Studienpraxen

Die Berufsordnung hat die Möglichkeit, dass ein Arzt seine Praxis (fast) ausschließlich auf klinische Studien spezialisiert, bisher nicht berücksichtigt, jedoch auch nicht untersagt. Dennoch bewerten die Kammern es in einigen Fällen kritisch, wenn solche Studienpraxen bei klinischen Prüfungen mitwirken. Man befürchtet, dass Patienten dort nur als Studienobjekte und nicht als Patienten gesehen werden. Insbesondere die Gründlichkeit der Anamnese und der Diagnostik wird bezweifelt. Evidenz für diese Vermutung gibt es aber bislang nicht.

Kürzlich sind jedoch Fälle bekannt geworden, bei denen die Ethikkommission die geforderte Eignung von Prüfer und Prüfstelle sehr eng ausgelegt hat. Studienpraxen behandeln Patienten nach Abschluss der Studie oft nicht selbst weiter, sondern überweisen sie zu dem

vorher behandelnden Arzt zurück. Deshalb wurde befürchtet, dass unter Umständen für die Dauer der Studie eine unzureichende Behandlung durch Ärzte erfolge, die den Patienten nicht so gut kennen. Dies wird vermieden, wenn der vorher behandelnde Arzt über die Teilnahme »seines« Patienten an der Studie informiert wird.

Klinische Forschung

Je nach Kammerbezirk schreiben die Kammern eine Beratung des Arztes durch die zuständige Kammer vor. Dies betrifft nicht die Arzneimittelstudien, die nach dem Arzneimittelgesetz laufen. Dort gilt eine alternative Regelung, so dass die Kammern mit beraten, aber nicht mitentscheiden können, sie jedoch bezüglich der Prüfung der Qualität des Prüfers und der Prüfstelle immer eingeschlossen sind.

Betrifft es klinische Forschung, die nicht durch das Arzneimittelgesetz geregelt ist, insbesondere Beobachtungsstudien oder andere epidemiologische Forschungsansätze, so ist eine Beratung bei vielen Kammern zwingend. Das Ergebnis der Beratung hat jedoch keinen Einfluss darauf, ob der Arzt die klinische Studie durchführen darf. Allerdings muss er das Ergebnis der Beratung grundsätzlich abwarten, da er sich sonst eines Verstoßes gegen das Berufsrecht schuldig macht.

Inwieweit Anwendungsbeobachtungen (AWB) den Ethikkommissionen vorzulegen sind, ist umstritten. Die Mehrheit der Kommissionen sieht eine AWB weder als klinische Studie noch als Forschungsprojekt, so dass sie eine Befassung damit ablehnen. Es gibt jedoch auch Stimmen, die wegen der manchmal fraglichen wissenschaftlichen Grundlage und der gezahlten Honorare eine Befassung für sinnvoll halten. In Deutschland hat es sich eingebürgert, dass für AWB eine Stellungnahme mindestens einer EK eingeholt wird.

Unterschiedlichkeit des Berufsrechts

Die Musterberufsordnung für Ärzte ist im Internet veröffentlicht. Für die einzelnen Kammerbezirke sind alle – sich allerdings häufig ändernden – Berufsordnungen der jeweiligen Kammern zu finden. Die Verpflichtung sich beraten zu lassen gilt auch für Ärzte, die an Universitätskliniken angestellt sind. Hier muss bezüglich der Beratungspflicht durch die Ethikkommissionen ermittelt werden, ob diese bereits durch die Ethikkommission an der Universitätsklinik vorgeschrieben ist. Wenn nicht, so muss überprüft werden, ob die Berufsordnung des zuständigen Kammerbezirks eine solche Beratungspflicht vorsieht. Unabhängig davon ist es sinnvoll, eine Beratung einzuholen, auch wenn diese nicht ausdrücklich erforderlich ist.

Nebentätigkeiten

Die Berufsordnung erlaubt grundsätzlich Nebentätigkeiten. Diese dürfen sich nicht nachteilig auf die Ethik und das ethische Verhalten auswirken. Eine Nebentätigkeit, die beispielsweise bestimmte Therapieformen, Arzneimittel oder sonstige Methoden aufgrund monetärer Aspekte favorisiert, ist dem Arzt nicht erlaubt.

Finanzen

In Deutschland ist es notwendig, dass der Prüfer und sein Stellvertreter für sich und seine Angehörigen eine Erklärung abgeben, ob finanzielle Interessenkonflikte bestehen, z. B. weil sie Aktien des durchführenden Unternehmens halten oder eine umfangreiche Beratungstätigkeit für den Sponsor erfolgt oder erfolgte. Dazu wird bei klinischen Prüfungen oft das *Financial Disclosure Form A* und *B* (FIDS A, FIDS B) der FDA verwendet. Dies vereinfacht die Dokumentation vor allem bei internationalen Studien. Die Annahme von Geschenken ist Ärzten seit kurzer Zeit verboten, sofern ein bestimmter Wert von ca. € 5 überschritten wird. Weihnachts- und Geburtstagsgeschenke oder Ge-

schenke zu Jubiläen sind nicht mehr zulässig. Auch Geschenke im Rahmen der klinischen Prüfung fallen darunter.

Dem Arzt ist es auch nicht erlaubt, für die Zuweisung von Patienten zu einem Prüfer Geld zu nehmen. Möglich ist dies nur, wenn der zuweisende Arzt Aufgaben wahrgenommen hat, die ansonsten der Prüfer im Vorfeld der Studie übernommen hätte, etwa wenn er den Patienten in Ansätzen über die Studie informiert hat und ihm vorliegende Ein- und Ausschlusskriterien positiv überprüft hat, ohne jedoch studienspezifische Maßnahmen durchzuführen.

Ganz besonders wird dieses Gebot des Berufsrechts für Ärzte an öffentlichen Kliniken verstärkt, da dort die Antikorruptionsparagrafen des Strafgesetzbuches (StGB) gelten, die Vorteilnahme und Bestechlichkeit regeln. Grundsätzlich kann aber der Dienstvorgesetzte die Annahme von Zuwendungen (schriftlich) erlauben, solange damit nicht die Antikorruptionsgesetzgebung oder andere Gesetze unterlaufen werden. Die höchstrichterliche Rechtsprechung hat 2012 die Anwendbarkeit dieser Regeln auf Ärzte in der Praxis verneint.

Im niedergelassenen Bereich gründen Ärzte zunehmend Personengesellschaften (meist GmbHs), wenn sie nennenswerte Einkünfte durch klinische Studien erzielen. Dies dient vor allem der Reduzierung der Steuerlast. Für den Sponsor ist jedoch zu bedenken, dass analog zu Verträgen in der Klinik die Transparenz möglicherweise nicht gewahrt wird. Außerdem haftet die GmbH, wenn keine Haftungsfreistellung o.Ä. vereinbart wird, nur bis zu ihrem Einlagekapital (minimal € 25 000).

2.1.4 Die europäische Bioethik-Konvention

Die Europäische Bioethik-Konvention ist ein Dokument, das von vielen Staaten, die dem Europarat angehören, ratifiziert worden ist. Deutschland bildet eine Ausnahme, da man die dort festgelegten Regeln zur Fremdnützigkeit der Forschung für zu weitgehend hält.

Wichtige Aspekte

Ethische Aspekte lassen sich von juristischen nicht einfach trennen. Deklarationen wie die von Helsinki werden in Gesetzen zitiert, ICH-GCP (*Good Clinical Practice*) gilt auch als ethischer Maßstab. Weicht man davon ab, so trägt man die Verantwortung und die Begründungspflicht selbst.

Die Bestimmungen zur Ethikkommission sind seit der 15. AMG-Novelle mit Gesetzeskraft versehen, wenn es sich um klinische Prüfungen handelt; Ermessensspielraum gibt es nur, wenn es sich um eine Beratung nach Berufsrecht handelt.

2.2 Juristisches Umfeld

Klinische Prüfungen sind streng reguliert und zwar auf weltweiter, europäischer, nationaler und Länderebene. Wir unterscheiden bei den juristischen Regulierungen zwischen dem *Hard Law* und dem *Soft Law*. Das *Hard Law* betrifft Gesetze und Verordnungen, die zum Teil strafbewehrt sind, zum Teil zivilrechtlich geahndet werden können. Das *Soft Law* ist auf europäischer Ebene z.B. die *Notes for Guidance*, die wie ein Gutachten zu behandeln sind und bei deren Nichtbeachtung im Falle einer gerichtlichen Auseinandersetzung Gründe für die Nichtbeachtung gegeben werden müssen.

Die für klinische Forschung relevanten Fundstellen ergeben sich zum einen aus der globalen Fragestellung, eine gute Quelle ist hier zum Beispiel die Internetseite der WHO. Da für internationale Studien häufig US-amerikanisches Recht angewandt wird, ist die entsprechende Website der amerikanischen Gesundheitsbehörde (www.fda.gov) wertvoll. Das europäische Recht findet sich bei der europäischen Arzneimittelagentur (*European Medicines Agency*, EMA, www.ema.org) beziehungsweise in den publizierten Bänden der Eudralex. Das deutsche Gesetz ist im Wesentlichen das Arzneimittelgesetz, derzeit in seiner 15. Novelle, sowie die begleitende Verordnung zur *Good Clinical Practice* (GCP-V). Das AMG

und die GCP-Verordnung sind am 11. 09. 2012 mit Wirkung vom 26. 10. 2012 ergänzt worden. Darüber hinaus sind die Bekanntmachungen des BfArM und des PEI relevant, obgleich sie zum *Soft Law* gehören.

Bezüglich der nicht-interventionellen Studien werden derzeit neue Richtlinien (RL) für *Good Epidemiological Practice* (GEP) durch die WHO erarbeitet.

Grundsätzlich gilt für die juristische Bewertung das Territorialprinzip, d.h. es gilt ein Gesetz lediglich auf dem Territorium des Gesetzgebers. Ausgenommen sind die Vorschriften der *Food and Drug Agency* (FDA), die einen Geltungsbereich auch außerhalb der USA zu beansprucht. Dennoch akzeptiert die FDA das nationale Recht und gestattet Ausnahmen, insbesondere bei Fragen des Datenschutzes der Prüfungsteilnehmer. Hingegen ist es nicht möglich, einen Audit durch die FDA grundsätzlich zu verweigern, da dann die Ergebnisse dieses Prüfzentrums nicht berücksichtigt werden dürfen.

Deutsche Behördenvertreter nehmen mittlerweile auch Inspektionen in den USA im Auftrag der EMA vor, insbesondere bei Fragen der *Good Manufacturing Practice* (GMP).

2.2.1 Arzneimittelgesetz (AMG)

Das Arzneimittelgesetz regelt den gesamten Verkehr von Arzneimitteln, d.h. nicht nur im Rahmen klinischer Studien, sondern auch der Produktion und des Vertriebs. Für klinische Prüfungen sind neben den Eingangsparagrafen, die Definitionen umfassen (§ 4), die folgenden Paragrafen wichtig: § 5, § 10, § 40, § 41, § 42 und § 67. Das Gesetz nennt insbesondere die Voraussetzungen für den Beginn einer klinischen Prüfung (Tab. 2-1). Außerdem gibt es klare Regeln, was zum Ende einer klinischen Prüfung zu bedenken ist (Tab. 2-2). Nicht zu vergessen sind die Paragrafen am Schluss des AMG, in denen die bei Zuwiderhandlungen fällig werdenden Ordnungsstrafen genannt sind. Da ein Gesetz auslegbar ist,