

Akademische Arzneimittelprüfung – quo vadis?

Der 1. Mai 2004 war das Datum, an dem von allen EU-Mitgliedsstaaten die Umsetzung der EU-GCP-Richtlinie [1] in nationale Gesetzgebung abgeschlossen werden musste. Unter anderem hatte besagte Richtlinie, der ein generelles Bekenntnis zur Guten Klinischen Praxis (GCP) zugrunde lag, eine erweiterte Informationsbereitstellung zu Prüfpräparaten und ein vereinheitlichtes behördliches Genehmigungsverfahren für alle Arten von Arzneimittelprüfungen, in dem äußerst detaillierte Studieninformationen gefordert wurden, als Schwerpunkte.

Knappe 2 Jahre später, am 13. März 2006, erschütterte folgende Meldung die Fachwelt: Von 8 gesunden Freiwilligen, die die initiale Versuchsgruppe bei der Ersterprobung eines neuen Arzneimittels am Menschen (klinische Prüfung der Phase I) bildeten [2], mussten alle 6 Studienteilnehmer, die dieses Präparat verabreicht bekamen (die restlichen 2 erhielten Placebo), mit schwersten Nebenwirkungen auf die Intensivstation eingeliefert werden. Nach Mitteilung der Herstellerfirma und des für die Prüfungsdurchführung verantwortlichen Auftragsforschungsinstituts wurden alle gesetzlichen Vorschriften und behördlichen Auflagen eingehalten [3,4,5].

Ungeachtet dessen, ob die Ermittlungsverfahren nicht doch noch irgendwelche Unzulässigkeiten ans Tageslicht bringen werden oder nicht [2,6], bestärkt dieser Vorfall die Ansicht, dass auch die ausgeklügeltesten Sicherheits- und Kontrollsysteme keinen hundertprozentigen Schutz garantieren. Vielmehr sind sie einer Kombination von gutem Know-how mit langjähriger Erfahrung und der ehrlichen Absicht, alle Maßnahmen zu ergreifen, um das Risiko für die Studienteilnehmer zu minimieren, unterlegen. Diese „Ohnmacht der Regulation“ gilt ganz besonders auch für die Ergebniswahrheit – Tonnen von Antrags- und Dokumentationsmaterial, mit denen Arzneimittelstudien heute regelrecht „zugeschüttet“ werden, garantieren nicht im geringsten, dass deren Ergebnisse die Wirklichkeit widerspiegeln. Bei der Qualität der Wahrheitsfindung kommen in hohem Maß andere, juristisch nicht regelbare Faktoren im Bereich der Auswahl von Prüfungsteilnehmern, Kontrollgruppen, Zielparametern, biometrischen Verfahren etc. zum Tragen.

Unter den angeführten Aspekten scheint es umso plausibler und notwendiger, für den durch den Bürokratismus am meisten betroffenen Sektor der akademischen Arzneimittelstudien ein Maximum an formalen Erleichterungen zu fordern. Eine rechtliche Basis für entsprechende nationale Regelungen wurde auch bereits durch eine Kommissionsrichtlinie geschaffen [7]. In Österreich deuten die

derzeitigen Bemühungen und Ansichten der zuständigen Behörden auf eine intensive Nutzung dieses nationalen Ermessensspielraums hin.

Wo drückt nun im akademischen Bereich am meisten der Schuh? Ein wesentliches Problem besteht darin, dass auch bei zugelassenen Arzneispezialitäten, wenn sie als Prüfpräparate verwendet werden, Qualitätsangaben gefordert werden, die eigentlich nur vom Hersteller gemacht werden können. Auch unterliegt jegliches Verblindungs- und Kennzeichnungsprozedere detaillierten Regelungen, die über einen sinnvollen Umfang hinausgehen. Dasselbe gilt für die Herstellung von Placebos.

Die viel zu umfangreichen Antragsformulare, die – warum nur? – online ausgefüllt werden müssen, stehen ausschließlich in englischer Sprache zur Verfügung. Die Eintragungen dürfen zwar in Deutsch, der in Österreich gültigen Amtssprache, erfolgen, durch englischsprachige Multiple-Choice-Rubriken ergibt sich aber dann doch wieder ein höchst unerquickliches Kauderwelsch.

Die im akademischen Bereich aus Ressourcen- und Haftungsgründen extrem empfehlenswerte, ja oft unabdingbare Dezentralisierung der Sponsorfunktion bei Multizenterstudien (z.B. in jedem Prüfzentrum Übernahme einer lokalen Sponsorfunktion durch den lokalen Prüfer) ist primär nicht vorgesehen, ihre Umsetzbarkeit fraglich.

Schließlich stellen bei nicht zu Zulassungszwecken durchgeführten Studien die Anforderungen an einen Abschlussbericht, der bei einigermaßen seriöser Begriffsinterpretation doch deutlich über den Umfang eines Publikationsmanuskripts hinauszugehen hat, einen Unsicherheitsfaktor dar. Allerdings – und das gilt auch für diverse Qualitätssicherungsinstrumente wie z.B. das Monitoring und die Studiendokumentation – soll hier einer pragmatischen Auslegungsweise und nicht einem generellen Verzicht auf prinzipiell vernünftige GCP-Kriterien das Wort geredet werden.

Die heutige Denkweise wird allzu sehr davon geprägt, alles zu standardisieren und zu regulieren, was nur irgendwie möglich ist. Auf dem Sektor der klinischen Forschung muss man aber wieder dazu übergehen, sich zu überlegen, was wirklich zur Erfüllung der zwei essentiellen Forderungen an eine Studie beiträgt:

- 1.) Schutz bzw. Sicherheit der teilnehmenden Patienten/Probanden
- 2.) Wahrheit der Studienergebnisse (= Schutz zukünftiger Patienten)

Ein Wust von Formalitäten und Dokumentationen trübt nicht selten den Blick auf das Wesentliche. Und die Sicherheit von Studienteilnehmern wird durch faire Designs, Erfahrung und eine Portion Hausverstand am besten gewährleistet

(z.B. Vermeidung der gleichzeitigen Verabreichung eines Prüfpräparats an mehrere Probanden bei dessen Erstanwendung am Menschen...) [8]. Man kann nur an alle zuständigen Behörden appellieren, den aufgebauten Bürokratismus zumindest mittel- bis langfristig zu verringern, den heute durchaus geübten Pragmatismus auch rechtlich abzusichern (Erfüllbarkeit von Anforderungen auch ohne amtliches Entgegenkommen) und so mitzuhelfen, das bei akademischen Forschern entstandene Klima der Resignation abzubauen.

Wolfgang Schimetta
Gabriele Pölz
Werner Pölz

Linz, Juni 2006

Literatur

- [1] Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. 2001 (cited 2005 Aug 01). URL: <http://www.eudract.emea.eu.int/>
- [2] Wood AJJ, Darbyshire J. Injury to research volunteers – the clinical nightmare. *N Engl J Med* 2006; 354: 1869-1871.
- [3] TeGenero-Desaster: Kritik an der Informationspolitik des Herstellers. *Deutsches Ärzteblatt* 24. März 2006 (cited 2006 Mar 25). URL: <http://www.aerzteblatt.de/v4/news/>
- [4] Parexel international statement regarding TeGenero AG phase I trial at Northwick Park Hospital, U.K. (cited 2006 Mar 25). URL: http://www.parexel.com/news_and_events/
- [5] Statement re TGN1412 (cited 2006 Mar 25). URL: http://www.tegenero.com/news/statement_re_tgn1412/
- [6] Law J. TGN 1412: more questions than answers? *GCPj* 2006; 13 (5): 12-15.
- [7] Commission Directive 2005/28/EC of 8 April 2005 laying down principles and detailed guidelines for good clinical practice as regards investigational medicinal products for human use, as well as the requirements for authorisation of manufacturing or importation of such products. 2005 (cited 2005 Aug 01). URL: <http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/dir200120ec.htm>
- [8] Cori-Lindner C. Erste Anwendung einer neuen Substanz am Menschen. *DGPharMed News* 2006; (2): 4-8.

Korrespondenzadresse:

Dr. Wolfgang Schimetta

Arbeitsgruppe zur Systemoptimierung klinischer Forschungsprojekte ASOKLIF

Abteilung für Angewandte Systemforschung und Statistik

Altenbergerstraße 69

4040 Linz

Österreich

Tel.: 0043 732 2468 8850

Fax: 0043 732 2468 8798