

Ausschuss für  
Gesundheit und Soziale Sicherung  
Sekretariat Frau Sistig  
Deutscher Bundestag  
Platz der Republik 1

11011 Berlin

## ZENTRUM KLINISCHE STUDIEN

### **Direktor: Prof. Dr. H. Maier-Lenz**

Facharzt für Klinische Pharmakologie  
Facharzt für Pharmakologie & Toxikologie  
Telefon: 0761/270-7385    Sek.: -7384  
Telefax: 0761/270-7383

**Gabriele Dreier, M.D.**

### **German Somatic Gene Transfer Clinical Trials Database (DeReG)**

Telefon: 0761/270-7440  
Telefax: 0761270-7373  
e-mail: dreier@zks.uni-freiburg.de  
Internet: www.zks.uni-freiburg.de  
09.05.2005

**(13) Ausschuss für Gesundheit  
und Soziale Sicherung  
Ausschussdrucksache  
0868(30)  
vom 9.5.2005**

**15. Wahlperiode**

### **Öffentliche Anhörung**

Ausschuss für Gesundheit und Soziale Sicherung des Deutschen Bundestages  
zu dem Gesetzesentwurf

„Entwurf eines Vierzehnten Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes“  
- BT-Drs 15/5316 -

sowie zu dem Gesetzesentwurf

„Entwurf eines Gesetzes zur Änderung des Gesetzes über die Werbung auf dem Gebiet des  
Heilwesens“

- BT-Drs 15/4117-

am 11. Mai 2005 in Berlin.

### **Stellungnahme**

*Unter dem Gesichtspunkt Transparenz – Einführung eines klinischen Studienregisters*

### **Zusammenfassung**

Im „Entwurf eines Vierzehnten Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes“ sind Neuformulierungen enthalten, die eine verbesserte Information der Öffentlichkeit zum Ziel haben (Nummer 33, Änderung des § 34; Nummer 68, Einfügung eines § 77a) . Als Befürworter von Transparenz in der klinischen Forschung sowie der Etablierung öffentlicher Studienregister begrüßen wir diesen Ansatz. Um mit der aktuellen internationalen regulatorischen und wissenschaftlichen Entwicklung Schritt zu halten, ist jedoch die Schaffung weitergehender Voraussetzungen zur Etablierung eines öffentlichen Registers klinischer Studien erforderlich. Die Bundesrepublik Deutschland sollte sich aus wissenschaftlichen, ethischen, ökonomischen und regulatorischen Gründen nicht von der europäischen und internationalen Entwicklung abkoppeln.

## Die Stellungnahme begründende eigene Expertise auf dem Gebiet Studienregister

Am Zentrum Klinische Studien (ZKS), einer eigenständigen Abteilung des Universitätsklinikums Freiburg (Direktor: Prof. Dr. med. H. Maier-Lenz), sind neben einem zentrumseigenen Studienregister zwei unabhängige wissenschaftliche Register klinischer Studien angesiedelt, eines auf nationaler, eines auf lokaler Ebene:

1. Das Deutsche Register somatischer Gentransferstudien (DeReG), gefördert durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung, wird seit 2001 unter der Fachaufsicht von Prof. Maier-Lenz (ZKS, Universitätsklinikum Freiburg) und Prof. M. Schumacher (Institut für Medizinische Biometrie und Medizinische Informatik, Universitätsklinikum Freiburg) in Kooperation mit der Kommission Somatische Genterapie des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer und der Deutschen Gesellschaft für Genterapie geführt.  
(<http://zks.uni-freiburg.de/dereg.html>)
2. Das Register Klinischer Studien des Universitätsklinikums Freiburg wurde 2004 am ZKS mit Unterstützung der Medizinischen Fakultät und des Universitätsklinikums Freiburg in Kooperation mit der Ethikkommission Freiburg als erstes seiner Art in Deutschland implementiert.  
(<http://zks.uni-freiburg.de/uklreg.html>)

Die Register wurden harmonisiert mit international bestehenden und im Aufbau befindliche Registern entwickelt, der Datensatz enthält den international abgestimmten „essential dataset“ und ist jeweils auf Deutsch und Englisch abrufbar.

Zudem sind wir Mitglied einer Ende 2004 neu gegründeten Nationalen Initiativgruppe zur Einrichtung eines öffentlich zugänglichen Registers Klinischer Studien in Deutschland, der u.a. das Deutsche Netzwerk evidenzbasierte Medizin (DNEbM e.V.), die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und die vom BMBF geförderten Koordinierungszentren Klinischer Studien (KKS) angehören, fachlich beraten vom BMBF und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG).

Eigene konkrete Erfahrungen mit selbst implementierten Registern:

Unabdingbare Qualitätskriterien eines Registers sind Vollständigkeit, Validität und Aktualität der Daten.

- Vollständigkeit ist nur in Anbindung/Kooperation an eine Begutachtungsinstanz zu erreichen, d.h. zum Beispiel Ethikkommissionen, wissenschaftliche Beratungsgremien oder Bundesoberbehörden. Im Fall der von uns geführten Register erfüllen die o.a. Kooperationspartner diese Voraussetzung.
- Vollständigkeit, Validität und Aktualität sind v.a. von der Mitarbeit der Datenlieferanten abhängig. Es hat sich gezeigt, dass eine Kombination aus
  - bindenden Vorschriften, z.B. Vorlage eines Registrierungsnachweises als Voraussetzung für eine regulatorisch vorgeschriebene Begutachtung oder für eine finanzielle Förderung und
  - Anreize zur Kooperation, z.B. bessere Publikationsmöglichkeit, Zugang zu Netzwerken/Ressourcen, Verbesserung der Rekrutierung etc.die besten Ergebnisse erzielt und die Compliance erheblich fördert.

Beide Register sind im Internet öffentlich einsehbar, die Zugriffsstatistik zeigt, dass die Register im In- und Ausland rege angenommen werden (wöchentliche Zugriffe auf das

DeReG im unteren dreistelligen Bereich, auf das Register des Klinikums im oberen dreistelligen Bereich). Bei Auftreten eines besonderen Informationsbedürfnisses, wie z.B. 2002 und 2004 durch die Bekanntwerdung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in einer Gentransferstudie in Frankreich, steigen die Zugriffe sprunghaft. Dabei informierten sich - auch telefonisch und per Email, neben Patienten, Ärzten, Wissenschaftlern und Medien auch Beratungsgremien.

### **Hintergrund der international und national belegten Forderung nach der Etablierung klinischer Studienregister**

In klinischen Studien werden u.a. neue Therapieformen erprobt, Therapiealternativen miteinander verglichen sowie Krankheiten und pathogenetische Zusammenhänge erforscht. Sie umfassen daher nicht nur den Bereich Arzneimittelentwicklung und -zulassung, sondern beantworten weitere wissenschaftliche Fragestellungen. Unabhängig davon, ob Studien von Wissenschaftlern und Ärzten im Rahmen von Forschungsvorhaben an akademischen Institutionen initiiert oder im Auftrag der pharmazeutischen Industrie durchgeführt werden, unterliegen sie nationalen und internationalen Gesetzen, Standards und ethischen Prinzipien, die dazu dienen, den Schutz der Studienteilnehmer und die Validität der Studiendaten zu gewährleisten.

Darüber hinaus sind transparente Studiendurchführung und Ergebnisvermittlung notwendige Kriterien qualitätsgesicherter klinischer patienten-orientierter Forschung. Der Erkenntnisgewinn bedarf eines schnellen Transfers in weitergehende Forschung und klinische Behandlung.

Grundlage hierfür sind prospektive Register klinischer Studien. Sie erfüllen sowohl ethische als auch wissenschaftliche Aufgaben durch:

- Identifizierung einer Studie durch eindeutig zugeordnete Registriernummer
- Erlangung einer vollständigen Übersicht über Zahl und Art der in Deutschland (und international) durchgeführten Studien
- Vermeidung eines "Publication Bias", d.h. eines verzerrten Abbildes der Erkenntnis-/Ergebnis-Wirklichkeit in der Literatur aufgrund nicht-veröffentlichter Studienergebnisse
- Bereitstellung von allgemeinen und allgemein verständlichen Informationen über klinische Studien für Patienten, behandelnde Ärzte und die interessierte Öffentlichkeit
- Unterstützung bei der Planung neuer Studien durch Bereitstellung von Informationen über abgeschlossene und laufende klinische Studien innerhalb der Forschungsgemeinschaft
- Vermeidung redundanter Studien, bzw. Initiierung und Förderung der Zusammenarbeit bei der Bearbeitung gleichartiger Fragestellungen
- Unterstützung von Ethikkommissionen und Behörden bei der Erfüllung Ihrer Begutachtungs- und Aufsichtsaufgaben.

Unabhängige, valide, vollständige und aktuelle Studienregister leisten damit einen Beitrag zu mehr Qualität und Transparenz in der klinischen Forschung und fördern nicht zuletzt die Sicherheit der Studienteilnehmer sowie der zukünftigen Patienten, welche basierend auf Studienergebnissen behandelt werden sollen.

### **Internationale Entwicklung**

Die internationalen seit Jahren bestehenden Aktivitäten verschiedener Gruppen zur Einführung von Studienregistern kumulierten Ende 2004, verstärkt durch publik gewordene Verdachtsfälle zurückgehaltener Studienergebnissen in den USA bzw. Infragestellung einer in diesem Fall suffizienten Ausübung der Aufsichtspflicht durch die US-Bundesbehörde FDA (Food and Drug Administration), u.a. in

- einer Erklärung des „International Committee of Medical Journal Editors“, in der ab Juli 2005 eine prospektive Studienregistrierung als Voraussetzung für eine spätere Veröffentlichung gefordert wird
- einer Erklärung der WHO, ihre von der eigenen Ethikkommission positiv bewerteten Studien im ISRCTN Register zu registrieren; die ISRCTN-Nummer (International Standard Randomized Controlled Trial Number) ist eine eindeutige Registrierungsnummer für Studien und wurde von Current Controlled Trials Ltd. (CCT) Entwickelt. Dazu wird von CCT ein meta Register existierender Register geführt. CCT und die Cochrane Gesellschaft verfolgen seit Jahren das Ziel der internationalen Studienregistrierung
- einer Erklärung des internationalen Pharmaverbands IFPMA (International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations) zur Registrierung klinischer Studien
- Erklärungen verschiedener Pharmaunternehmen, eigene Register einzurichten (u.a. Lilly, Roche, GSK)
- einer Erklärung des japanischen UMIN (University Hospital Medical Information Network) , 2005 ein Studienregister einzuführen
- einer Gesetzesvorlage im US Senat im Februar d. J. (FACT - Fair access to Clinical Trials of 2005), die u.a. eine öffentlich zugängliche Registrierung aller klinischer Studien, unabhängig von deren Ergebnis, vorsieht sowie die Weiterentwicklung von [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), einem öffentlich zugänglichen Register, das von der National Library of Medicine am NIH (National Institutes of Health) geführt wird; die Gesetzesvorlage sieht Strafgebühren von bis zu 10.000 US \$ pro Tag vor, wenn Sponsoren nicht kooperieren

### **Studienregister auf europäischer Ebene im Zuge der Umsetzung der Richtlinie 2001/20/EG**

Einige europäische Länder haben im Vorfeld der EU-Direktive oder unabhängig davon die Einrichtung klinischer Studienregister vorangetrieben. Eine Auswahl:

- das holländische Cochrane Zentrum ist verantwortlich für die Implementierung eines nationalen Studienregisters und sieht die Verwendung der ISRCTN-Nummer vor.
- in Frankreich verlangt eine ergänzende Rechtsverordnung zur Umsetzung der EU-Richtlinie, die im Juni d.J. in Kraft treten soll, dass alle in der nicht-öffentlichen europäischen Datenbank EudraCT enthaltenen Studien mit den dort gespeicherten Parametern veröffentlicht werden sollen. Ein Veto der Sponsoren ist nur in gut begründeten Fällen möglich.
- In Italien wurde bereits 2000 eine Datenbank klinischer Studien eingeführt, um u.a. einen Überblick über Arzneimittelentwicklungen in Italien zu erhalten, vernachlässigte Indikationsgebiete identifizieren zu können und sich auf die EudraCT Datenbank vorzubereiten. Die Inhalte werden in aggregierter Form veröffentlicht. In Großbritannien sollen alle vom MRC (Medical Research Council) geförderten Studien

eine ISRCTN-Nummer erlangen, für alle anderen Studien wird empfohlen, in jedem Fall vor Registrierung in der EudraCT Datenbank eine solche Nummer einzuholen und in EudraCT als Identifier zu benutzen.

## **Voraussetzungen für die Etablierung eines Registers klinischer Studien in Deutschland**

Studienregistrierung sollte in Abstimmung mit internationalen Entwicklungen geschehen. Ein nationales öffentlich einsehbares Register, das den Kriterien der internationalen wissenschaftlichen Gemeinschaft, u.a. vertreten durch das International Committee of Medical Journal Editors und z.B. der WHO Genüge leistet, ist dennoch in Deutschland unverzichtbar. Genannt seien nur einige Gründe:

- in internationalen Registern ist meist keine selektive Darstellung nach Ländern möglich, so dass nur ein nationales Register einen Überblick über die klinische Forschungslandschaft im eigenen Land bietet. Als Datengrundlage u.a. zur Stärkung des Standorts Deutschland und seiner Positionierung in Europa ist ein solches Register unabdingbar.
- Patienten, die Zugang zu neuen Therapiealternativen erhalten sollen oder sich selbst unabhängig informieren wollen, benötigen laienverständliche Informationen in deutscher Sprache.
- Patienten, Ärzte, Wissenschaftler, Beratungsgremien und Begutachtungsgremien benötigen einen schnellen Überblick über klinische Studien in Deutschland, an denen sie teilnehmen können bzw. die in einer risk-benefit-Analyse einbezogen werden müssen.
- Derzeit hat man sich international noch auf kein bestehendes Register einigen können, in das alle Studien eingegeben werden sollen. Die Erfahrung mit den eigenen Registern hat gezeigt, dass die Entwicklung durch ein bottom-up-Vorgehen erheblich beschleunigt werden kann. Der schnelle Aufbau eines nationalen Registers, das den unten angeführten Kriterien Genüge leistet und damit in andere Register integriert werden kann, ist daher erforderlich, um die Entwicklung mitzubestimmen.

Kriterien, wie sie von oben angeführten Organisationen gefordert werden:

Das Register soll

- ohne Kosten öffentlich zugänglich sein
- keine oder geringe Kosten für die Registrierung erheben
- an unabhängiger Stelle lokalisiert sein;  
einige Organisationen sowie die o.a. Herausgeber der Medizinischen Journals fordern die Führung des Registers durch eine non-profit-Organisation
- qualitätsgesichert geführt werden, d.h. z.B. dass der Inhalt validiert und aktualisiert werden muss
- elektronisch durchsuchbar sein
- einen minimalen Datensatz enthalten, u.a.
  - Identifizierungsnummer
  - Beschreibung von Intervention, Hypothese, Zielkriterien
  - Ein- und Ausschlusskriterien
  - Statusangaben wie laufend oder abgeschlossen
  - Finanzierung
  - Sponsor
  - Kontaktinformation.

Eigene Erfahrungen haben gezeigt, dass die Ansiedlung an einer wissenschaftlichen, unabhängigen Stelle von allen Beteiligten begrüßt wurde und ein erheblicher Implementierungsvorteil war, z.B. im Vergleich zu einer behördlichen Ansiedlung. Eine Veröffentlichung der in EudraCT enthaltenen Daten in einem eigenen unabhängigen Register, das den o.a. Kriterien genügt, wäre ein Anfang, wenn auch hierdurch nur Arzneimittelstudien erfasst werden. Im Register Klinischer Studien des Universitätsklinikums Freiburg fallen ca. 80 % der Studien unter das AMG oder MPG.

### Literatur

auf Nachfrage bei:  
dreier@zks.uni-freiburg.de

Für weitere Auskünfte stehen wir gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

gez.

Gabriele Dreier



Prof. Dr. med. H. Maier-Lenz