

Prof. Dr. Sebastian Harder  
Facharzt für Klinische Pharmakologie  
Miltenberger Straße 7  
60599 Frankfurt am Main  
Tel.: 069 684188 (privat)

## **Stellungnahme Einzelsachverständiger Prof. S. Harder zum Entwurf eines Gesetzes zur Änderung medizinproduktrechtlicher Vorschriften**

Generell:

Ich beziehe mich in meiner Stellungnahme auf den Teil des Gesetzentwurfes, der die Genehmigung und Durchführung klinischer Studien umfasst, im Besonderen das Verfahren bei der Ethikkommission (§§ 19-23). Die bisherigen Vorschriften sehen hier eine Anzeige bei der Bundesoberbehörde und das Vorliegen einer zustimmenden Stellungnahme einer registrierten (nicht notwendigerweise öffentlich-rechtlichen) Ethikkommission (EK) vor. Sollte eine zustimmende Stellungnahme einer EK nicht vorliegen, erlaubt eine implizite Regelung des § 20 (7) zumindest theoretisch trotzdem einen Beginn der Studie. Wenn man von dem Leiter der klinischen Prüfung absieht, ergeben sich keine weiteren gesetzlichen Vorgaben für weitere beteiligte Prüfer und Prüfzentren, z.B. bei multizentrischen Studien. Dieses stellt meiner Ansicht nach ein im Vergleich zur Arzneimittelprüfung inferiores Niveau des Schutzes der Prüfungsteilnehmer dar.

Die Neufassung des Gesetzes hinsichtlich der Erweiterungen und Ergänzungen der § 19-24 erlauben eine umfassende Bewertung von Studienvorhaben von unabhängiger und fachkompetenter Seite, bevor die Studie begonnen wird, und untersagt Studien wenn eine zustimmende Bewertung einer EK nicht vorliegt. Angesichts der nicht unerheblichen Risiken bei dem experimentellen Einsatz neuer oder weiterentwickelter Medizinprodukte (MP) und den möglichen Auswirkungen für die Gesundheit der betroffenen Personen ist eine materialtechnische, wissenschaftliche sowie auch eine ethische Begutachtung der Studienvorhaben notwendig, um die Nutzen-Risiko-Relation von unabhängiger Seite aus zu bewerten und auch die Qualität der Durchführung von Studien zu befördern. Dieser Ansatz wird für Arzneimittel (AM) seit Jahren praktiziert und schafft seitens aller Beteiligten im Gesundheitswesen auch das notwen-

dige Vertrauen in die Wirksamkeit und Sicherheit der geprüften Wirkstoffe. Eine Analogie zu AM erscheint für viele MP (z.B. die invasiv eingesetzt werden und unzweifelhaft - auch ohne das pharmakologische Paradigma des § 2 (1) des AMG- in eine Wechselwirkung mit dem Organismus eintreten), statthaft, besonders im Rahmen von sog. „drug-device“ Kombinationen.

Hinsichtlich der wissenschaftlichen und ethischen Grundlagen einer klinischen Prüfung kann kein Unterschied zwischen AM und MP eingefordert werden, auch wenn man über Fragen der Studienanlage diskutieren kann. Der Patient in einer klinischen Prüfung unterliegt der fremdnützigen Forschung. Für eine Orientierung an den Prinzipien der „Good Clinical Practice“ sprechen daher mehrere Punkte: Patienten können unter Umständen nicht einwilligungsfähig sein, trotzdem wird man z.B. left ventricular assist devices bei Herzversagen oder intrazerebrale Interventionen mit neuen Kathetern bei Schlaganfall in Studien prüfen müssen. Ein Prüfplan muss immer aktuelle wissenschaftliche Erkenntnisse widerspiegeln. Unerwünschte Ereignisse müssen analog zu AM Studien bekannt sein, um eine abschließende Nutzen-Risiko-Bewertung zu ermöglichen. Prüfer müssen über die Ziele der Studie informiert sein, die Information des Patienten muss hinsichtlich des Ablaufes, Belastungen und Risiken der Studie umfassend und klar formuliert sein. Dieses sind alles konstitutive Elemente der „Guten Klinischen Praxis“.

Das jetzt mehrgleisige Genehmigungsverfahren sollte die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer als auch die Nutzbarkeit der Studienergebnisse für das Gesundheitswesen befördern. Es ergibt sich aus den Beratungsaufträgen, die ja weitgehend analog zum AMG gestaltet sind meines Erachtens keine Duplizität. Die materialtechnische und wissenschaftliche Begutachtung der Vorhaben durch Experten der Bundesoberbehörde ist angesichts der zunehmenden Komplexität und dem Innovationsgrad einiger MPs unabdingbar. Die zusätzliche ethische Beratung umfasst die medizinische und eine zu der Bewertung der Behörde komplementäre wissenschaftliche Bewertung. Das Vorhaben wird hierbei in der EK in seiner Gesamtheit durch Fachvertreter mehrerer medizinischer Disziplinen bewertet. Dieses ist sinnvoll, denn Prüfungen mit MPs umfassen in vielen Fällen mehrere Dimensionen einer Erkrankung und beeinflussen Begleiterkrankungen und Begleittherapien. So ist bei der Bewertung einer Studie mit einem vergleichsweise trivialen Koronarstent die hierdurch obligat notwendige Begleittherapie mit Gerinnungs- und Blutplättchenhemmstoffen zu beachten, diese macht den Grossteil

der Risiken der Studienteilnahme aus. Bei dem experimentellen Einsatz eines solchen Stents unter Akutbedingungen (z.B. einem Herzinfarkt) muss die Einwilligungsfähigkeit des Patienten - wenn dieser zusätzlich z.B. sedierende Medikamente erhält- kritisch hinterfragt werden. Hinsichtlich der Verwertbarkeit der Ergebnisse einer solchen Studie muss hinterfragt werden, ob der neue Stent nicht vergleichend mit einem bisherigen Standard-Stent geprüft sein sollte, und um die Studienergebnisse als repräsentativ zu akzeptieren muss das statistische Konzept der Studie und die notwendige Anzahl der Studienpatienten stimmig sein. Bei dem Einsatz von MP-Verfahren in der Tumorbehandlung (z.B. Embolisierung und Lichttherapie) sind konkurrierende oder ergänzende Zytostatika-Therapien zu berücksichtigen, ebenso die Vorbehandlung der Patienten. Ethische Voraussetzung für einen solchen kontrollierten Studienansatz ist wiederum die Unbestimmtheit über den Erfolg der konkurrierenden Therapien mit einem MP (sog. Equipoise-Kriterium). Die Komplexität mancher Medizinprodukte sollte nicht zum Argument genommen werden, nur MP -Experten seien in der Lage, eine Nutzen-Risiko-Abwägung für die Patienten vorzunehmen. Zu bemerken ist, dass einzelne EKs schon im MP-Bereich tätige Experten (z.B. Medizintechniker) als Mitglieder aufgenommen haben. Analog zu den Bestimmungen des AMG hinsichtlich der Bewertung von pädiatrischen Studien, die zu der obligaten Mitgliedschaft von Kinderärzten geführt haben, könnte dieses auch für MP-Studien zur Regel werden, andernfalls kann man unabhängige Experten als Gutachter herbeiziehen.

Die neuen Regelungen enthalten erstmals Angaben zur Definition von Prüfern bei multizentrischen Studien. Sollte eine der GCP-V analoge Rechtsverordnung eine Bewertungsregelung für einzelne Prüfer und Prüfzentren umfassen, ist dieses ebenfalls sachgerecht und ein positiver Beitrag zum Schutz der Prüfungsteilnehmer. Die für AMG-Studien bestehende Genehmigungspflicht von Prüfern hat einen unzweifelhaft notwendigen Schub in der Fortbildung von Ärzten im Bereich „Studienkultur“ erbracht, dieses ist als Qualifikationsmerkmal von Prüfern auch als Standortvorteil zu werten.

Eine Zeitverzögerung ist gemäß den Erfahrungen mit dem AMG nicht zu erwarten, da die Anträge zeitgleich und unabhängig voneinander gestellt werden können. Den möglicherweise hierdurch entstehende Mehraufwand sehe ich durch den Gewinn an Sicherheit für die betroffenen Personen und Vertrauenswürdigkeit der Daten ausgeglichen. Die Erfüllung der Vorgabe, ein einheitliches Votum innerhalb der gesetzlichen Frist zu erstellen, obliegt der federführen-

den EK und stellt keine zusätzliche Belastung des Antragstellers dar. Ich sehe in dem neuen Verfahren eher die Möglichkeit, die Abläufe zu straffen, da in einer festgelegten Zeit ein einheitliches Votum erstellt wird und bei multizentrischen Studien danach sofort in allen genehmigten Prüfzentren mit der Studie angefangen werden kann. Ich möchte betonen, dass eine ganze Reihe von MP-Herstellern ihre Studien schon jetzt auf einem hohen und den Erfordernissen von AM-Zulassungsstudien vergleichbaren Standard durchführen, die vorgesehenen Änderungen hinsichtlich der Klinischen Prüfungen dürften bei solchen Firmen daher zu keinen zusätzlichen Belastungen führen. Es sollte aber auch beachtet werden, dass wie im AMG-Bereich eine ganze Reihe „nicht-kommerzieller“ wissenschaftsgetriebener Studien (Investigator-Initiated Trials) mit MP durchgeführt werden, die keinen Medizinproduktehersteller zum Sponsor haben.

Es wäre sicherlich hilfreich, wenn die Definition für welche MP eine klinische Prüfung unabdingbar ist, ausreichend eindeutig ist. Andererseits kann dieses im Rahmen eines Scientific Advice bei der Bundesoberbehörde festgestellt werden. Ich kann im Übrigen seit der 12. Novelle des AMG, welche ja ähnliche Umwälzungen bei der Prüfung von AM erbrachte, nicht feststellen, dass es weniger industrieabhängige AM-Studien gegeben hätte, Daten des BfArM belegen dies. Es ist stattdessen möglicherweise auch aufgrund des Qualitätsschubes bei den Prüfzentren und Prüfern, den die Festlegung der AM-Studien auf den GCP-Standard erbrachte, zu einer deutlichen Aufwertung des Standortes gekommen.

Stellungnahme zu § 19: Die hier mit Verweis auf §3 Abs. 25 vorgenommene Definition der Bewertungsgrundlage anhand klinischer Daten lässt meines Erachtens weiterhin offen, inwieweit vergleichende prospektive klinische Studien als Beleg der Eignung eines MP notwendig sein. Es ist anzuerkennen, dass im Gegensatz zur AM-Forschung das Paradigma der „randomisierten kontrollierten Studie“ nicht uneingeschränkt für MPs gilt, obwohl es sehr viel häufiger als bisher eingesetzt werden kann. Ich gehe aber davon, dass bei einer Genehmigungspflicht durch das BfArM Vorabberatungen der Sponsoren hinsichtlich des Studienansatzes vorgenommen werden.

Stellungnahme zur Ausnahmeregelung nach § 23b: Wenn diese Regelung analog zu einer AWB betrachtet wird, ergeben sich keine Einwände. Die Frage nach Belastung ist aber relativ zu betrachten und sollte unabhängig vom Sponsor entschieden werden, deswegen erscheint

eine ethische Beratung angebracht und sollte auch vorgesehen werden. Da auch der lokale (in einem deutschen Krankenhaus) Ersteinsatz eines andernorts CE-zertifizierten MP denkbar ist z.B. im Rahmen einer sog. Feasability-Studie, muss sich ein Prüfer möglicherweise erst mal in den Gebrauch eines MP einarbeiten (z.B. Implantation einer künstlichen Bandscheibe). Die Lernkurve dabei ist unzweifelhaft ein Risikofaktor für den Patienten. Prinzipiell bestünde unter der Regelung des § 23b aber auch die Möglichkeit einer randomisierten Vergleichsuntersuchung mit 2 MP (z.B. Herzschrittmacher Fabrikat 1 versus Fabrikat 2), sofern der Umstand der Randomisation nicht als Belastung per se angenommen wird. Im AMG würde eine Randomisation als interventionelle Studie unter §§ 40-42 fallen, mit allen Vorteilen hinsichtlich des Patientenschutzes (z.B. verschuldensunabhängige Versicherung).

Frankfurt am Main, den 9.5.2009

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'S. Harder', with a long horizontal flourish extending to the right.

Prof. Dr. med. Sebastian Harder