

# KLINISCHE STUDIEN IM SINKFLUG

Trotz eines einjährigen Testlaufs leidet das elektronische EU-Studienportal CTIS unter derart schweren Mängeln, dass es eine Allianz deutscher Verbände und Ethikkommissionen als „nicht handhabbar“ bezeichnet. Werden die Mängel nicht bis Februar behoben, befürchten sie die dauerhafte Abwanderung an andere Studienstandorte.

von *Thomas Gabrielczyk*

**F**ast wie eine unendliche Geschichte erscheint einem die des EU-Studienportals CTIS. Vor neun Jahren beschlossen, sollte es den Studienstandort Europa durch eine grundlegende Modernisierung attraktiver für die global aktiven Sponsoren klinischer Studien machen. „Die Idee bei Verabschiedung der EU-Verordnung 536/2014 war eine gute“, so Martin Krauss, der Vorstandsvorsitzende des BVMA e.V. und Geschäftsführer der FGK Clinical Research GmbH, der die Interessen der in Deutschland tätigen Contract Research Organisations (CROs) vertritt, die rund 60% aller klinischen Studien durchführen. „Die digitale, zeitgleiche Antragstellung für den europäischen Wirtschaftsraum EWR (30 Staaten) sollte die zuvor zeitraubende sequentielle Beantragung klinischer Studien harmonisieren und den Studienstart mit einem identischen Prüfplan in jedem beteiligten Land gleichzeitig ermöglichen“, so Krauss, „wichtig vor allem für die großen multizentrischen Zulassungsstudien.“ Dementsprechend heißt es in Artikel 80 des Gesetzes: „Das Portal ist auf

dem neuesten Stand der Technik zu halten, damit kein unnötiger Arbeitsaufwand entsteht.“ Soweit die Theorie. Doch den Hoffnungen, die sich mit der obligatorischen Nutzung von CTIS vom 1. Februar 2023 an verbanden, steht nun die nackte Panik gegenüber: Mit einer Medienkampagne wandten sich deshalb jetzt der Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland (AKEK), die Deutsche Hochschulmedizin, das Netzwerk der Koordinierungszentren für Klinische Studien sowie die deutschen Pharmaverbände BAH, BPI und vfa, der deutsche CRO-Verband BVMA, der Medizinische Fakultätentag, der Verband der Universitätsklinika und die Bundesärztekammer gegen den Beschluss, das dysfunktionale CTIS-System vom 1. Februar an als einzige Anmeldeöglichkeit zu etablieren. Zuvor hatte man gemeinsam mit EU-Pharma- und CRO-Dachverbänden wie EFPIA und EUCROF das Gespräch mit der für CTIS verantwortlichen Europäischen Medizinagentur EMA gesucht.

„Die Ausführung ist desaströs defizitär“, fasst Dr. Rolf Hömke vom Verband

Die 30 deutschen Städte, in denen 2021 laut Clinicaltrials.gov die meisten von Unternehmen veranlassten klinischen Studien durchgeführt wurden. Rund 13% der in Deutschland im Jahr 2022 durchgeführten Studien befanden sich in Phase I der klinischen Entwicklung, 36% in Phase II und 46% in Phase III.

# STUDIEN IN EUROPA IM SINKFLUG

forschender Arzneimittelentwickler (vfa) zusammen. „Wir sehen dem Ende der Übergangsfrist sehr nervös entgegen.“ Die vom Gesetz zugesicherte technische Prüfung hat offenkundig versagt: Manche Dokumente können zwar geladen, aber nicht angezeigt werden, die maximale Größe der mit dem Studienantrag hochzuladenden Dokumente war zunächst zu klein bemessen. Es konnten lange, obgleich Pflicht, nicht alle Beteiligten einer klinischen Studie genannt werden, weil Arztpraxen nicht die geforderte Handelsregisternummer haben. „Die Antwortfristen bei Nachfragen an den Antragsteller sind oft knapp bemessen und minutengenau fix. Hat dieser seine Antwort erst am letzten Tag fertig und technische Mängel verhindern dann bis zur Deadline-Minute den Upload ins Portal, dann muss er leider einen neuen Antrag stellen“, fasst Hömke zusammen. Laut Krauss ist das Problem spätestens seit dem vergangenen Som-

mer bekannt, als Studien zunehmend via CTIS beantragt wurden. „Die Sponsoren denken bereits über Alternativen nach, um dem verzögerungsbedingten Zeit- und Geldverlust zu begegnen“ – zum Beispiel die Verlagerung von Studien nach Asien oder ins mit Abstand führende Studienland Nr. 1, die USA (vgl. Grafik, Seite 65). „Wir als Dienstleister am Standort sind dagegen der Situation ausgeliefert“, so Krauss, dessen Wunsch es wäre, dass die technischen Probleme so schnell wie möglich noch in diesem Jahr behoben werden könnten.

Auch die 52 Mitglieder des Arbeitskreises der Ethikkommissionen AKEK e.V. sind von der Funktionsfähigkeit der Studienplattform CTIS abhängig. Deren Vorsitzender Prof. Dr. Georg Schmidt von der TU München bezeichnet es als „unethisch“, dass die zuletzt durch den Umzug nach Amsterdam und die COVID-19-Pandemie gebeutelte EMA es in den neun Jahren seit Verabschiedung der EU-Verordnung nicht fertiggebracht habe, CTIS zum Laufen zu bringen. Nach EU-Recht müssen alle drei Jahre IT-Dienstleistungen neu ausgeschrieben werden. Dies habe nach Experteneinschätzung maßgeblich zu dem Flickentepich nicht zueinander-

passender Programmierungen und über 100 vor Weihnachten noch nicht behobenen Systemfehlern geführt, hieß es gegenüber |transkript. Mit dem befürchteten Exodus der Studiensponsoren aus Europa verschlechterte sich absehbar auch die Versorgungslage schwerkranker Patienten mit innovativen Arzneimitteln, was Schmidt als den eigentlichen Skandal bezeichnet.

## BESCHÄDIGTER STANDORT

„Bereits heute gibt es einen Schaden für den Standort Europa“, so Krauss, der nicht nur die wirtschaftlichen Folgen für die CROs und Lohnhersteller sieht. „Die ganze Branche weiß, dass wir nun ein technisches System haben, das massive Wettbewerbsnachteile mit sich bringt. Und das betrifft nicht nur die klinische Forschung, sondern auch die Produktion der Pharmazeutika, die die Politik im Zuge der Pandemie wieder zurück nach Europa holen wollte“. Eine Studie der global tätigen Charles River berichtete bereits 2020 von einer Abwanderung von 6% der EU-Studien nach Asien. Erst im Januar hatte das deutsche Vorzeigeunternehmen Biontech SE bekanntgegeben, seine Studien zu mRNA-Krebsvakzinen wegen der ausgezeichneten Rahmenbedingungen in Großbritannien durchzuführen.

Aus Mainz klingt das zwar moderat wie gewohnt, aber jeder in der Branche weiß, wie es gemeint ist: „Das Vereinigte Königreich ist aus verschiedenen Gründen ein hervorragender Partner für die Zusammenarbeit: Dem Land ist es gelungen, COVID-19-Impfstoffe rasch zuzulassen und die Impfkampagne auszurollen; das Land ist international führend bei der Genomanalyse von Krebspatienten und sehr erfahren in der Durchführung klinischer Studien sowohl in der Onkologie als auch bei Infektionskrankheiten“, heißt es aus Unternehmenskreisen gegenüber |transkript. „Für zulassungsrelevante Phase III-Studien sind in der Regel Daten von größeren Patientenzahlen erforderlich, die in unterschiedlichen Studienzentren in verschiedenen Ländern erhoben werden können. Das Vereinig-

## HINTERGRUND

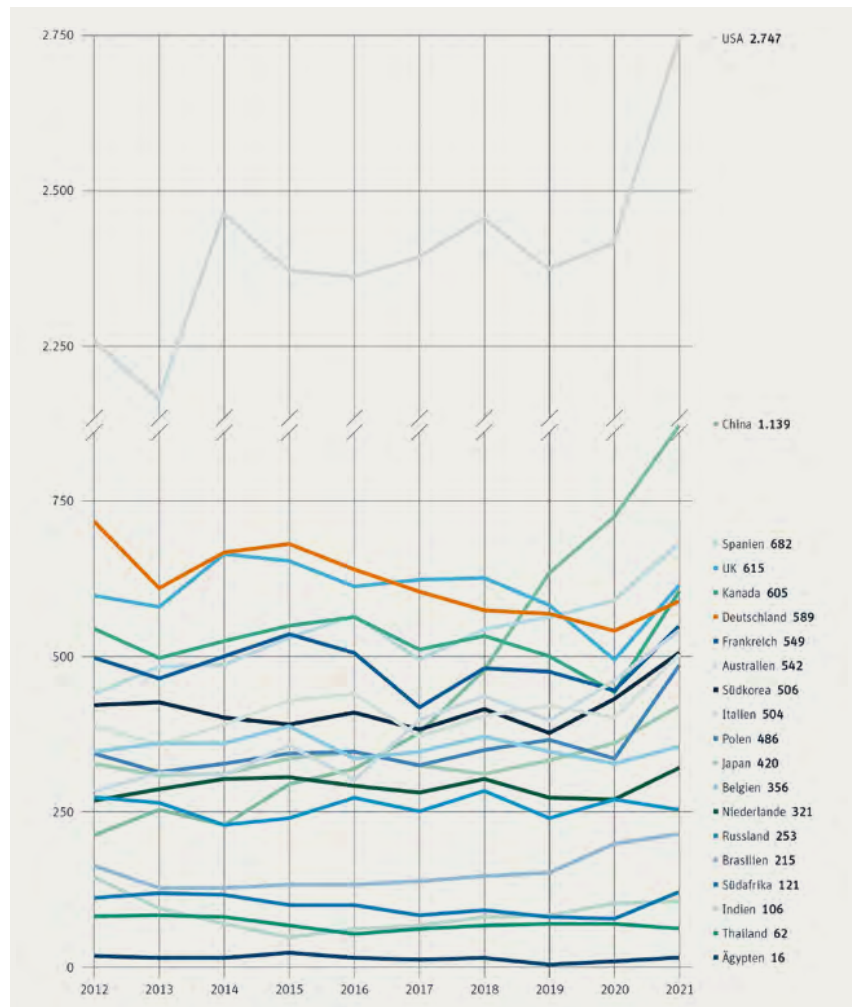
## HERZÄRZTE FÜR MODERNISIERUNG

Zur Entbürokratisierung und Modernisierung klinischer Studien hat die Good Clinical Trials Collaborative (GCTC) Mitte Januar aufgerufen. Die World Heart Federation, die zwei US-amerikanischen Herzverbände AHA und ACG sowie die Europäische und Deutschen Gesellschaften für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG), für Kardiologie (DGK), für Kinderkardiologie und Angeborene Herzfehler (DGPK) fordern weniger Bürokratie bei der Planung und Durchführung klinischer Studien sowie die Möglichkeit, nationale elektronische Gesundheitsdaten für die Auswahl von Probanden und Validierung von randomisierten klinischen Studien (RCTs) zu nutzen. Die seien durch das ICH-Regelwerk zu komplex, kostspielig und langwierig geworden, was zu häufigen Studienabbrüchen führe. Während der COVID-19-Pandemie durchgeführte internationale RCTs wie RECOVERY oder SOLIDARITY hätten gezeigt, dass kleinere Studien, die mit Hilfe elektronischer Patientendaten validiert würden, eine kosteneffiziente und „funktionierende Alternative“ bieten, so der DGK-Vorsitzende Prof. Dr. Stefan Baldus.

te Königreich wird neben anderen Ländern in der EU eine bedeutende Rolle in der fortgeschrittenen klinischen Entwicklung spielen. Als Teil seiner Strategie beschleunigt Biontech aktuell global die Entwicklung seiner Produktkandidaten. Ein weiteres Beispiel ist die Errichtung eines Hubs in Taiwan zur Durchführung von klinischen Studien in der Asien-Pazifik-Region, mit Fokus auf Produktkandidaten für die in Asien am häufigsten auftretenden Krebsarten. Hier ist neben Taiwan geplant, Studien unter anderem auch in Singapur, Süd-Korea und Japan durchzuführen.“ Krauss meint dazu: „Dass Biontech jetzt nach UK geht, ist ein Signal, das die deutsche Politik nicht gut finden kann.“

### TYPISCH DEUTSCH

Binnen nur sechs Jahren ist der Biopharma-Studienstandort Deutschland nach jüngsten Statistiken des vfa hinsichtlich der Zahl der klinischen Studien auch nach der Pandemie stärker abgesackt als andere Länder in Europa: Der Vizeweltmeister von 2016 liegt nunmehr nur noch auf Platz 6. Bereits vor der COVID-19-Pandemie waren Länder wie Spanien vorbeigezogen. Dort beschleunigte man die oft zeitraubenden Verhandlungen zwischen den Kliniken und Sponsoren durch die Einführung von modular zusammenstellbaren Mustervertragsklauseln derart, dass dort die Rekrutierung von Patienten teils abgeschlossen war, bevor diese in Deutschland überhaupt beginnen sollte. Auch laufen die Datenschutz- und Strahlenschutzgenehmigungen, für die in Deutschland eine Extrabehörde hinzugezogen werden muss, im Gegensatz zum föderalen Deutschland einheitlich geregelt in Spanien, Großbritannien oder Frankreich wesentlich schneller durch, weil konkrete, auf klinische Studien anwendbare Auslegungen der allgemeinen Datenschutzbestimmungen gefunden wurden und nicht von jedem Datenschutzbeauftragten individuell ausgelegt werden müssen. Denn man hat erkannt, dass gründliche, aber zügige Genehmigungsverfahren ein Standortvorteil



Zahl der klinischen Studien von Pharma-Unternehmen pro Jahr im Ländervergleich

sind. Deshalb wurde auch das Studienpersonal aufgestockt. Laut Krauss haben Länder wie Österreich und Spanien nicht nur ihre Antragsverfahren vereinfacht, sondern sie treiben auch die Digitalisierung durch einheitliche Regeln für alle voran. „Genau dahin müssen wir auch in Deutschland kommen.“ Hömke ergänzt: „In Großbritannien einigen Sie sich einmal mit einer NHS-Klinik und haben dann ganz UK gewonnen. In Deutschland müssen sie mit jeder einzelnen Klinik verhandeln.“ Der Vorschlag, dass mehrere Kliniken als Verbund einen gemeinsamen Vertrag mit dem Studiensponsor schließen, wurde bislang nicht aufgegriffen. Auch bei der Digitalisierung und Datenvernetzung sei man in Deutschland

nicht auf dem Stand anderer europäischer Länder. Trotz großer Vielfalt der Kliniklandschaft und hervorragender medizinischer Kompetenz in Deutschland gebe es – mitbedingt durch die föderale Struktur und eine vielerorts zu beobachtende „risikoscheue Denke“ – Reibungsverluste im System, die „schwer zu lokalisieren“ und daher für die Politik kaum zu beheben seien, verrieten Unternehmensexperten |transkript vertraulich. Hoffnung auf ein Aufbrechen verkrusteter Strukturen auch an Kliniken macht aber nun ein internationaler Vorstoß von Herzmedizinern, der grundlegende Vereinfachungen für klinische Studien fordert: Deutsche Herzexperten sind hier an vorderster Front mit dabei.