



Das 15. Symposium des Bundesverbandes Medizinischer Auftragsinstitute e.V. (BVMA) am 23. November 2007 in München beschäftigte sich mit dem Thema:

### **„Die Klinische Prüfung – Daten und Fakten“.**

Den Tagesablauf leitete ein **regulatorisches Update** mit den Schwerpunkten: **Pädiatrische Studien und Orphan Drugs** ein. Einen weiteren Schwerpunkt bildeten Themen zur aktuellen Technik von elektronischer **Datenerfassung** und **Datentransfer (CDISC)**. Abschließend ergriffen Vertreter der Bundesoberbehörden das Wort zu den Themen: **Adaptives Studiendesign, First-in-Man Prüfungen kritischer Substanzklassen und Erfahrungen zur Umsetzung der EU-Clinical Trials Directive** in Deutschland.

Die Redner trafen auf ein Publikum von über 300 begeisterten Zuhörern. Die Atmosphäre war gekennzeichnet von lebhaften Diskussionen, wobei gezielte Fragestellungen das angesprochene Thema vertieften und weitere wertvolle Hinweise lieferten.

**Frau Dr. Chase** – Vorstandsvorsitzende des BVMA – wies in ihrer Begrüßung auf die große Kontinuität des Verbandes hin und erläuterte, dass sich die Mitgliedsfirmen alle drei Jahre extern auditieren lassen und somit ein konstanter hoher Qualitätsstandard gesichert ist. Ausserdem berichtete sie von den Tätigkeiten von EUCROF (EU CRO Federation). EUCROF repräsentiert 180 Legal CRO Entities, die 150 verschiedenen CROs in der EU angehören. EUCROF war in 2007 sowohl bei der Diskussion zur First-in-Man-Guideline als auch am 03. Oktober bei der EMEA Konferenz zur EU Clinical Trials Directive aktiv vertreten und konnte jeweils den CRO-Standpunkt präsentieren. Dies wird als großer Fortschritt für die CROs gewertet.

**Herr Wilken** vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie hat den **regulatorischen** Überblick über die Entwicklungen des letzten Jahres gegeben.

Die **EU-Verordnung über Kinderarzneimittel** (Verordnungen (EG) Nr. 1901/2006 und 1902/2006) ist im Januar 2007 in Kraft getreten und damit unmittelbar geltendes nationales Recht geworden. Für bekannte Stoffe (aus zugelassenen Arzneimitteln, also nicht für registrierte Präparate der besonderen Therapierichtung – Homöopathika/Phytotherapeutika) wird künftig eine spezielle Kinderzulassung (PUMA) mit eigenen Schutzfristen und der Kennzeichnung von derart geprüften Kinderarzneimitteln gesetzlich verankert. Das Symbol für die Kennzeichnung von Kinderarzneimitteln soll bis spätestens 26. Januar 2010 auf den Arzneipackungen erscheinen. Die mit der Umsetzung dieser Regelung betraute Behörde sieht allerdings bei der Kreation des Symbols erhebliche Verständnisprobleme (durch die Anwender) auf sich zukommen.

Die Meldung von Daten aus bisher unveröffentlichten Kinderstudien soll bis Anfang 2008 erfolgen, aus denen die Behörde dann bis spätestens Anfang 2009 eine Liste publizieren soll, aus der hervorgeht, welche Studien noch durchzuführen sind. Der Antragsteller für eine Prüfgenehmigung zur Durchführung einer klinischen Studie muss sich derzeit allerdings auf Konflikte einstellen, da seitens der Ethikkommissionen eine deutlich abwartende Haltung generell in Bezug auf Kinderstudien eingenommen wird. Diese Zurückhaltung beruht im Wesentlichen auf den restriktiven Formulierungen der Richtlinie 2002/20/EG, soweit der Einschluss von Kindern in klinische Prüfungen betroffen ist.

Die **EU-Verordnung zu neuartigen Therapien „Advanced Therapies“** (Richtlinie 2001/83/EG; EG-Nr. 726/2004) tritt voraussichtlich im Dezember 2007 in Kraft. Die Anwendung ist dann ab Dezember 2008 vorgesehen. Von dieser Neuregelung sind betroffen: Tissue engineering, Gentherapeutika und Zelltherapeutika. Für Produkte aus diesen Bereichen ist eine zentrale Zulassung vorgesehen [nur bei nicht routinemäßigem Herstellungsprozess (bislang wurde nicht exakt definiert, was man darunter verstehen muss), kann eine nationale Zulassung beantragt werden]. Die Grundprinzipien der RL 2001/20/EG bleiben erhalten. Mit dieser Neuregelung ergeben sich für den Antragsteller reduzierte

Gebühren und die Möglichkeit im Verlaufe der Entwicklung Daten der EMEA vorzulegen, die diese dann als behördlich akzeptabel zertifiziert und damit das Dossier, insbesondere für die Verhandlungen mit Drittpartnern für eine Weiterentwicklung viel versprechender Präparate attraktiver macht.

Für den regulatorischen Prozess bei **Variations** wird es eine neue Definition der Einteilungen geben: kleinere Änderungen werden künftig als Typ IA (Do and Tell: entweder sofort oder innerhalb von 12 Monaten nach Umsetzung zu melden) bezeichnet, während die größeren dem Typ II (explizite Genehmigung) zugeordnet werden. Alle anderen sind automatisch als Typ IB (Tell, Wait and Do: implizite Genehmigung nach 30 Tagen) einzustufen, womit sich insgesamt eine leichtere Abwicklung ergibt. Ergänzend werden noch Grouping (Möglichkeit, mehrere Änderungen an einer Zulassung in einer Änderungsanzeige zusammenzufassen) und Worksharing Process (EMEA führt Bewertung der Änderung zentral durch, Ergebnis wird per vereinfachter Variation in den Mitgliedstaaten gemeldet) eingeführt.

### **Frau Dr. Edfjäll** von der Firma Celgene berichtete über die aktuellen **regulatorischen Aspekte von Orphan Drugs**.

Zunächst ist ein grundsätzliches Verständnis für diese Produktgruppe voranzusetzen, das folgende Besonderheiten umfasst: in der Europäischen Union sind etwa 40 Millionen Einwohner betroffen, die an insgesamt etwa 6000 diagnostizierbaren Erkrankungen leiden. Die meisten Erkrankungen sind chronisch und meistens lebensbedrohlich, sehr oft sind Kinder betroffen. Die Behörden stellen an die Zulassung von speziellen Therapeutika die gleiche Anforderung an die Datenqualität wie bei regulären Arzneimitteln.

Die Patientengruppen sind geographisch dispers verteilt, das Krankheitsbild an sich ist zumeist nur einem Studiendesign mit aktiver Kontrollsubstanz zugänglich, Placebo verbietet sich weitgehend aus ethischen Gründen und zudem sind validierte Endpunktparameter nur in den wenigsten Fällen vorhanden.

Der Gesetzgeber hat den Umfang des Gesundheitsproblems erkannt und daher besondere Szenarien geschaffen, um die originär wirtschaftlich uninteressante Behandlung derartiger Krankheitsbilder mit Reizen auszustatten. Die EMEA gibt Hilfe beim Entwicklungsplan, die Gebührentabelle sieht reduzierte Einreichungskosten vor, eine erfolgreiche Zulassung garantiert 10 Jahre Marktexklusivität (bei Erfüllung des pädiatrischen Programms, weitere zwei Jahre). Derzeit gibt es etwa 500 Orphan Medicinal Product Designations, die aktuell zu 36 zentralisierten Marktzulassungen geführt haben. Um die Orphan Medicinal Product Designation zu erhalten, wird mit der Behörde ein Pre-Submission Meeting durchgeführt, wobei für den danach folgenden Prozess insgesamt eine rasche Abwicklung zugesagt wird. In-Process Meetings sind möglich, geradezu erwünscht.

### **Herr Dr. Dannhorn (mdt medical device testing GmbH)** berichtete über den „New Approach“ zur klinischen Prüfung von **Medizinprodukten**.

Grundlage der klinischen Prüfung mit dem Zweck der CE-Kennzeichnung eines Medizinproduktes in der Europäischen Union ist die primäre Verantwortung des Medizinproduktherstellers, unter eher geringer nationaler behördlicher Überwachung. Voraussetzungen sind das Konformitätsbewertungsverfahren (gegebenenfalls durch eine Benannte Stelle) und ein Qualitätsmanagementsystem, um ein Risikomanagement sicherzustellen. Eine klinische Prüfung erfolgt auf Basis harmonisierter Normen und unter Berücksichtigung der ISO 14155 (Clinical Investigation of Medical Devices for Human Subjects). Das Vorhandensein einer technischen Dokumentation wird als selbstverständlich vorausgesetzt.

Nach In-Den-Markt-Bringen wird eine Marktbeobachtung und erforderlichenfalls eine Meldung an die Behörden erwartet. Diese Voraussetzungen und das anwendbare Recht sind ihrem Sinngehalt nach dem Arzneimittelgesetz vergleichbar. Mit anderen Worten: Wenn sich für die CE-Zertifizierung eines Medizinproduktes die Notwendigkeit einer klinischen Prüfung ergibt, erfolgt diese nach einer Art Basis-GCP-Standard. Bei vergleichbarer Gesetzeslage für Arzneimittel hat ICH darüber hinaus eine Vielzahl von Empfehlungen entwickelt, die in dieser Form für Medizinprodukte nicht existiert. Wenn ein

Hersteller gemäß Literatur die erforderliche klinische Bewertung nicht erbringen kann, muss er klinisch prüfen! Voraussetzung für die medizinproduktspezifische Prüfung ist eine analog zum Arzneimittelgesetz gestaltete, allerdings im Einzelnen sehr viel teurere Probandenversicherung. Dies beruht im Wesentlichen darauf, dass es keinen Pharmapool gibt.

Ethikvoten für die Prüfung sind gemäß Bestimmungen der ärztlichen Berufsordnung bei jeder Landesärztekammer einzeln und daher für eine multizentrische Prüfung insgesamt mehrfach zu beantragen. Meistens wird für eine Produktentwicklung nur eine Studie durchgeführt und diese aus offensichtlichen technischen Gründen auch selten verblindet. Eine den Arzneimitteln analoge Einteilung in die Prüfphase I – IV ist unbekannt.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass das Regelwerk weitgehend „vernünftig“ aufgestellt wurde und daher für die Zulassung von Medizinprodukten in Bezug auf Bewertungsnachweis und Patientensicherheit adäquate Hürden aufgestellt wurden. So wird beispielsweise für den Einbau eines künstlichen Hüftgelenkes eine angemessene Beobachtungsdauer gefordert. Da man weiß, dass sich künstliche Hüftgelenke auch bei lebenslangem Einsatz im Regelfalle nur innerhalb der ersten drei Monate lockern, wird von der Behörde eine Beobachtungsdauer von sechs Monaten als ausreichend akzeptiert.

Was bei Arzneimittelprüfungen bereits seit Jahrzehnten als Selbstverständlichkeit angesehen wird, hat nunmehr auch bei den Medizinprodukten Eingang gefunden, nämlich die Einbindung eines Statistikers bereits in die Prüfplanung. Für die Anwendung ethischer Richtlinien schreibt das Medizinproduktgesetz eindeutig die Bezugnahme auf die aktuelle Version der Deklaration von Helsinki vor. Das Monitoring erfolgt prinzipiell analog GCP, zu beachten sind allerdings die Verpflichtungen zur Wartung und Kalibrierung der eingesetzten Produkte. In diesem Zusammenhang stellte der Referent die sicherlich berechnete Frage: „Wie oft werden denn durch das Monitoring bei Arzneimittelprüfungen mit Blutdruck als Zielvariable die Blutdruckmessgeräte auf Wartung und Kalibrierung überprüft?“

Zum Inhalt und formalen Aufbau des klinischen Abschlussberichts werden ausführliche Angaben gemacht (ISO 14155-1 Anhang C). Besonderheit im Vergleich zu Arzneimitteln: ALLE an der klinischen Prüfung beteiligten Prüfarzte müssen den Abschlussbericht unterzeichnen. Bei Arzneimittelstudien reicht es aus, wenn der Leiter der klinischen Prüfung den Abschlussbericht unterschreibt. Und noch eine regulatorische Besonderheit: In Deutschland sind 82 Behörden für Medizinproduktbewertungen zuständig, wobei diese sich ihrer Zuständigkeit nicht immer bewusst sind.

**Herr Rechtsanwalt Sträter** hat uns dann noch einmal zu den **Kinderarzneimitteln** zurückgeführt:

Wir befinden uns bekanntermaßen in der Pädiatrie im weitgehend forschungsfreien Raum. Die Verordnung über Kinderarzneimittel soll diesen Zustand ändern und zwar für neue und alte Präparate. Als Anreiz zur Umsetzung des Vorhabens wird dem pharmazeutischen Unternehmer eine Verlängerung des Marktschutzes geboten.

Als Sanktion droht hingegen das Zulassungsverbot auch für die Anwendung bei Erwachsenen (für Neuzulassungen gedacht). Nach erfolgter Zulassung sieht der Gesetzgeber auch eine Verpflichtung zum In-Verkehr-Bringen vor (auch zulässig über Drittparteien!). Eine Line Extension ist künftig nur noch mit Pediatric Investigation Plan (PIP) möglich, wenn Patentschutz besteht (Ausnahme: Generika, bibliografische Anträge, homöopathische, traditionelle pflanzliche Arzneimittel). Die Kernfrage muss lauten: rechtfertigt der zu erwartende therapeutische Nutzen die geplanten Studien? Das bei der EMEA eingerichtete Paediatric Committee (PDCO) entscheidet über den Antrag, informiert den Antragsteller und veröffentlicht Details zur Planung. Der Antragsteller muss beachten, dass der PIP für die zuständige Ethikkommission nicht bindend ist. Daraus resultiert sinnvollerweise, dass sich der PIP ändern lässt, wenn man mit dem (möglicherweise negativen) Ethikvotum bei der PDCO wieder vorstellig wird. Der Antragsteller muss beachten, dass die Behörde eine PIP-Compliance einfordert, sowohl inhaltlich als auch zeitlich.

**Frau Dr. Knupfer** von der Ethikkommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg hat **aktuelle Fragen zur GCP-Compliance** beleuchtet.

Wer ist Prüfer?

Der/diejenige (n) Arzt/Ärzte, die Entscheidungen treffen und die Patientenaufklärung vornehmen. Wenn diese Kriterien erfüllt sind, sind alle Ärzte als Prüfer zu benennen. In diesem Zusammenhang empfiehlt sie auch Vertreter zu benennen, auf die im Vertretungsfall die oben genannten Kriterien zutreffen werden. „Weiteres“ Personal ist nicht zu benennen (zum Beispiel der Röntgenarzt, der für die Definition eines Einschlusskriteriums einen Röntgenthorax anfertigen soll).

Wie erfolgt die Abgrenzung Hauptprüfer gegenüber Prüfer?

Wird eine klinische Prüfung in einer Prüfstelle von mehreren Prüfern vorgenommen, so ist der verantwortliche Leiter der Gruppe der Hauptprüfer (AMG, §4(25)). Dies heißt nicht, dass der leitende Arzt einer Universitätsklinik der Hauptprüfer ist, falls er selbst mit der Prüfung so gut wie nichts zu tun hat! Der Hauptprüfer einer Prüfstelle hat die gleiche Verantwortung wie der einzige Prüfer in einer Prüfstelle: Beide stehen dem „Studienteam“ vor. Die Pflichten des Hauptprüfers sind im Arzneimittelgesetz nicht definiert. Lediglich die EU Clinical Trials Directive weist dem Hauptprüfer die Verantwortung für das gesamte Studienteam (team of individuals) zu, die Definition im AMG beschränkt sich eigentlich auf die Leitung des Prüferteams. Soweit in einer Prüfstelle nachrangige Prüfer (gemäß obiger Definition) nachbenannt werden, müssen diese auch an die Ethikkommission gemeldet werden, obwohl es sich dabei nicht um ein „substantial amendment“ handelt.

Welche Anforderungen bestehen an eine Prüfstelle?

In den detaillierten Angaben zur Kapazität einer Prüfstelle (die Machbarkeit der Prüfung soll theoretisch nachvollziehbar sein), wird ein Schulungsnachweis gefordert. Ein Prüfer (auch ein nachrangiger Prüfer) sollte einen zertifizierten Grundkurs und regelmäßige Auffrischungsschulungen zu GCP absolviert haben. Studienerfahrung alleine sind genauso wenig ausreichend wie 2-stündige GCP-Trainingseinheiten während eines Prüfertreffens. Diese Forderung ist zwar ohne gesetzliche Grundlage, wird von den Ethikkommissionen aber derzeit so praktiziert.

Eine Bitte:

Der Ethikkommission soll nur das geschickt werden, was verlangt wird und sinnvoll ist! Bitte Overreporting vermeiden!

**Frau Schwarz** von dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte hatte häufig an sie gestellte Fragen mitgebracht.

**Werden Inspektionen nach Checklisten durchgeführt?**

Nein, jede Inspektion unterliegt einer individuellen Planung. Die Inspektion orientiert sich selbstverständlich an den jeweils aktuellen Verfahrensanweisungen der EMEA, die für Interessierte zugänglich sind: <http://www.emea.europa.eu/inspections/gcpproc.html>.

**Gibt es gegenseitige Informationen zu GCP-Inspektionen?** Ja, und zwar mehrschichtig. Einmal direkt in den etablierten „Working groups“, zum andern wird elektronischer Austausch gepflegt. Individuelle Anfragen werden außereuropäisch (FDA) kommuniziert.

**Darf der Sponsor per Waiver Prüfplanverletzungen autorisieren?**

Hier wird eine offensichtlich weitgehend missbräuchlich genutzte Regelmöglichkeit thematisiert. Es gab Fälle, in denen die Mehrheit der Prüfpopulation nicht mehr dem originalen Prüfplan entsprach und damit das Vorgehen als GCP-Verstoß gewertet werden musste. Auf der Website der EMEA gibt es einen Bereich der sich mit Questions and Answers on GCP Matters beschäftigt, <http://www.emea.europa.eu/inspections/gcpqaa.html>, in dem auch diese Fragestellung behandelt wird.

## Wie ist mit Prüfplanverletzungen umzugehen?

Einer In-Process-Entdeckung muss sachgerecht entgegnet werden. Es handelt sich hierbei um eine Ermessensfrage und kann beinhalten: Schulungen, verstärktes Monitoring [der Monitor muss Probleme verdeutlichen und dem Vorgesetzten extra „schriftlich“ mitteilen (Hinweis im Monitoringbericht reicht nicht), um damit dann aus der Handlungsverantwortung entlassen zu sein]; Rekrutierungsstopp bis hin zur Schließung des Prüfzentrums. In diesem Zusammenhang empfiehlt die Behörde eine Begriffsvielfalt im Prüfplan zu vermeiden: Man sollte nicht von Violation, Variation, Exemption und Waiver in verschiedenen Definitionsgraden im selben Prüfplan sprechen. Prüfplanverletzungen sind einzeln zu bewerten und ihr Effekt auf die Validität der Prüfung darzustellen. Soweit dies nicht erfolgt, wird es seitens der Behörde als Mangel gewertet. Dies betrifft selbstverständlich auch Prüfplanverletzungen, die nicht erfasst worden sind. Im Prüfplan ist der Umgang mit entdeckten Prüfplanverletzungen zu definieren.

**Was ist zu beachten, wenn ein Prüfmuster an der Prüfstelle neu gekennzeichnet werden muss, weil die Dauer der Verwendbarkeit verlängert werden soll (Umlabeln)?**

Es handelt sich eindeutig um einen Kennzeichnungs- und damit Herstellungsschritt, der in die Verantwortung des Herstellers fällt. Der Vorgang ist daher erlaubnispflichtig. Eine Klinikapotheke kann prinzipiell über eine derartige Erlaubnis verfügen. Der Hersteller kann aber auch den Monitor schriftlich damit beauftragen, die neue Kennzeichnung durchzuführen. Die Räume dazu müssen adäquat sein und der Leiter der Herstellung muss sich davon überzeugt haben (Lagepläne und Fotos reichen!). Der Leiter der Herstellung sowie der Leiter der Qualitätskontrolle sind für den Vorgang verantwortlich. Eine SOP muss den Vorgang festlegen. Ein adäquates Training der durchführenden Personen (meist Monitore) hat zu erfolgen. Eine zweite Person muss den Herstellungsschritt kontrollieren, die Bilanzierung muss durchgeführt und über den ganzen Vorgang ein Protokoll erstellt werden.

**Herr Siegmann** berichtete über seine persönliche Erfahrung zum Thema **CDISC** seit 2000.

CDISC ist eine Non-profit Organisation, die seit zehn Jahren besteht und den Datenaustausch zwischen unterschiedlichen Systemen erleichtern soll. Die FDA hatte in einem Empfehlungsentwurf (vom 11. Dezember 2006) darauf hingewiesen, dass sie künftig Daten im Rahmen von Arzneimittelzulassungen im CDISC-Format sehen möchte. Ausführliche Informationen sind auf der Website von CDISC erhältlich: [www.cdisc.org](http://www.cdisc.org).

Zunächst ist von allen beteiligten interessierten Parteien die Vereinbarung auf eine gemeinsame Terminologie abzustimmen. Man kann ein Datenfeld, das den systolischen Blutdruck numerisch beschreibt, beispielsweise einheitlich mit  $rr_{\text{SYST}}$  bezeichnen, um eine Vielfalt wie:  $RR_{\text{syst}}$ ,  $RR_{\text{SYST}}$ ,  $RR_{\text{syst}}$  oder andere zu vermeiden.

Aktuelle Entwicklung: CDISC wird in Kürze ISO-zertifiziert und in absehbarer Zeit auch von der japanischen Gesundheitsbehörde als Voraussetzung für die Datenübergabe angesehen. Das BRIDG-Modell bemüht sich um die organisationsübergreifende Definition von Prozeduren, um Standards zu kreieren, die letztendlich einen zwangslosen Datenaustausch im gesamten Gesundheitswesen von klinischer Prüfung bis hin zu Healthcare zu ermöglichen. Mit anderen Worten: Was wir auch unter Data Warehousing verstehen.

Wie lässt sich das für die klinische Forschung nutzen?

Feasibility-Umfragen mit definierten Parametern könnten von den Verantwortlichen direkt in die Datenbanken von Krankenhäusern (unter anderem Prüfstellen) eingespeist werden. Die Datenbanken von Prüfern untereinander lassen sich koppeln, der pharmazeutische Unternehmer kann über das gesamte Gesundheitswesen eine automatische Pharmakovigilanz etablieren. Neben diesen faszinierenden Möglichkeiten trägt CDISC alleine zur Automatisierung des Study Set-up bei. Einheitliche Prozeduren können als blueprint genutzt werden. Mit anderen Worten: Man muss nicht bei jeder Prüfung das Rad neu erfinden!

**Dr. Summa** gab ein Update über Teilaspekte bei **Electronic Data Capture**.

Zunächst stellte er neuere Ergebnisse zur Handhabung elektronischer Patiententagebücher vor. Thema war die Compliance bei der Nutzung und hier sprach er einfach handhabbaren Geräten das Wort, um eine zufriedenstellende Compliance zu erreichen. Diese ist übrigens, anders als bisher vermutet, bei der Altersgruppe der über 65-Jährigen eher höher anzusetzen als bei den Jüngeren.

Gerade zu eklatante Ergebnisse zeigten sich, wenn man ein konventionelles Tagebuch mit einem Überwachungsmechanismus versieht, um die Eintragszeitpunkte zu kontrollieren. Diese stimmten dann nur noch zu 11 % mit den vorgeschriebenen und vom Patienten schriftlich (fälschlicherweise) so angegebenen Zeitpunkten überein, während die Übereinstimmung beim elektronischen Tagebuch bei über 90 % lag. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass die FDA gemäß Empfehlungsentwurf verlangt, dass bei Nutzung von konventionellen Patiententagebüchern im Protokoll beschrieben ist, welche Maßnahmen getroffen wurden, um die Zuverlässigkeit der Eintragung zu erhöhen. Die wie beschrieben nicht zeitgerechte Eintragung führt über den „Recall bias“ zu einem systematischen Fehler, der bei der Verwendung elektronischer Tagebücher weitgehend vermieden wird und damit über eine geringere Variabilität der Daten zu einer höheren Power führt. Die höhere Power kann folgerichtig in der Planung zur Verringerung der Fallzahl und damit zur Verringerung der Kosten (respektive teilweisem Ausgleich der Mehrkosten des elektronischen Tagebuchs) führen. Dem elektronischen Tagebuch wohnt ein weiterer ganz wesentlicher Aspekt inne: Sicherheitsaspekte, die sich aus der Dokumentation ergeben (zum Beispiel vermehrte Verwendung von Rescue medication) führen zu einer viel schnelleren Signalwirkung.

In der anschließenden Diskussion wurde deutlich, dass sich die Verwendung des elektronischen Tagebuchs dann als unverzichtbar herausstellt, wenn es sich um die Dokumentation der Zielvariablen handelt. Die Erfassung anderer Variablen über ein elektronisches Tagebuch ist gegebenenfalls nur unter besonderen Umständen sinnvoll und wirtschaftlich vertretbar.

Zum Wunschthema **Electronic Clinical Solutions** gibt es bedauerlicherweise noch kein wirklich funktionierendes System. Entweder ist die Architektur nicht kompatibel oder die Datenbanken erlauben keinen Austausch. Anbieter, die von ihrem Produkt behaupten, dies könne alles, stoßen relativ bald an ihre Grenzen. Wer die individuelle Anpassung verschiedener Systeme bevorzugt, sieht sich langfristig mit extrem hohen Pflegeaufwendungen konfrontiert, insbesondere dann, wenn einzelne Anbieter des individuell aufgebauten Schachtelsystems ihre Basisprogrammierung ändern!

**Herr Dr. Kübler** von Novartis in der Schweiz berichtete über **die Risikobewertung aus großen Datenmengen** eines global operierenden Pharmaunternehmens.

Als Voraussetzung nannte er, dass nur die adäquate medizinische Beurteilung von Einzelfällen eine Einbindung in statistisch fundierte Aussagen erlaubt. Prospektive Studien geben in der Regel nur statistisch gesicherte Hinweise bis zu Inzidenzraten von 0,05 %. Daher müssen Pharmakovigilanzdaten aus der gesamten Firmendatenbank aussagekräftig aufgebaut werden. Um das anerkannt mühsame individuelle Durchforsten von Line listings zu umgehen, stellte er die Möglichkeit grafischer Patientenprofile vor, die optisch Auffälligkeiten quasi ins Auge springen lassen. Besondere Aufmerksamkeit ist der Multiaxialität von MedDRA zu schenken, da es bei Falschanwendung leicht zu Double Counting kommen kann, (Tabelle unten). Beim Pooling vieler Studien besteht die Gefahr der Falschinterpretation, wie das nachfolgende Beispiel von Simpson's Paradox zeigt:

## Pooling vs. Meta-Analyse

### Simpson's Paradox

Study	Placebo			Active			RD
	Cases	Total	Incidence	Cases	Total	Incidence	
1	20	500	4.0%	5	100	5.0%	1.0%
2	1	100	1.0%	10	500	2.0%	1.0%
Pooled	21	600	3.5%	15	600	2.5%	-1.0%

11 | Sicherheitstagen & Statistik | Jürgen Kubler | 23. Nov 2007 | BVMA - Symposium

NOVARTIS

**Professor Sudhop** vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte berichtete über drei Jahre erfolgreiche Erfahrung mit der EU Clinical Trials Directive.

Das Fachgebiet **Klinische Prüfungen** bearbeitet mit 19 Wissenschaftlern und Ärzten etwa 1200 Anträge pro Jahr, und damit ist Deutschland seit 2004 zusammen mit England der zahlenmäßig stärkste Prüfstandort in der Europäischen Union. Im ersten Quartal 2007 hat Italien, was die Anzahl der Prüfanträge angeht, Deutschland überholt. Dies ist im Wesentlichen darauf zurückzuführen, dass die italienische Gesetzgebung einen Fonds eingerichtet hat, der 5 % der Werbekosten der pharmazeutischen Industrie umfasst und damit Investigator Initiated Trials (Prüfungen nicht kommerzieller Sponsoren) finanziell gefördert werden. Dies macht über 40 % des Prüfaufkommens in Italien aus (insbesondere bei Orphan drugs).

Mit 1,2 % Versagungen und 3 % Rücknahmen liegt die Erfolgswahrscheinlichkeit eines eingereichten Prüfantrages bei über 95 %. Seine Abteilung ist jetzt dazu übergegangen, vermehrt im Bescheid Hinweise statt Mängel aufzuführen. Das Amt hat diese Hinweise als wissenschaftlich sinnvoll eingestuft und erwartet eine Umsetzung (regulatorisch fakultativ), bindet es aber nicht in einen genehmigungspflichtigen Vorgang ein.

Auch hier wurde das Overreporting von SUSARs angesprochen. Da auch der EU Gesetzgeber die Problematik des Overreporting erkannt hat, ist eine Änderung des Guidance documents vorgesehen. Professor Sudhop appellierte dringend an die Verantwortlichen, SUSARs tatsächlich als ein seltene Ereignis anzusehen. Zunächst einmal soll es eine Nebenwirkung sein und dies kann nur auf medizinischer Entscheidung beruhen (vom Prüfer und/oder Sponsor. Die beiden Kriterien „unerwartet“ und „schwerwiegend“ sollten exakt beachtet werden. Seitens der Behörde werden zahlreiche SUSARs empfangen, die in der Investigator's Brochure als bekannt aufgelistet sind. Das geänderte Guidance document wird voraussichtlich die Definition von SUSARs auf Nebenwirkungen aus Studien beschränken, um die Anmeldeungsflut aus der Marktbeobachtung zu eliminieren.

Im dritten Quartal 2007 gab es eine Änderung zum Verfahren für klinische Prüfungen mit Betäubungsmitteln. Das BtM-Genehmigungsverfahren kann jetzt parallel zur Erteilung der Genehmigung für die klinische Prüfung erfolgen und damit einen Zeitgewinn bedeuten. In der Diskussion gab Prof. Sudhop noch den Hinweis, dass im ersten Halbjahr 2008 mit einer Novelle der GCP-Verordnung zu rechnen ist.

## Herr Dr. Liedert vom Paul-Ehrlich-Institut gab einen Überblick über die regulatorischen Konsequenzen des TeGenero-Falls.

Vorausschickend muss beachtet werden, dass alleine in den letzten drei Jahren zu etwa 100 Produkten Prüfanträge beim PEI eingereicht wurden. Auch retrospektiv ist festzustellen, dass nach damaligem Kenntnisstand TeGenero seinen monoklonalen Antikörper mehr als ausreichend präklinisch geprüft hat. 50 mg/kg-Substanz zeigten beim Cynomolgus-Affen den No-observed Adverse Effect Level. Die Anfangsdosis beim Menschen lag bei 0,1 mg/kg. Das Paul-Ehrlich-Institut hätte den Kohorteneinschluss bei dieser Studie nicht genehmigt. Die englische Behörde war in der Prüfgenehmigung insgesamt schneller, dem Paul-Ehrlich-Institut war nicht mitgeteilt worden, dass gleichzeitig in einem anderen Mitgliedsstaat der Europäischen Union ein Antrag lief.

Es gibt bis heute, trotz etwa 100 Publikationen zum Thema, keine gesicherte Aufklärung oder Antwort zu der Frage: Warum ist das passiert?

Am 1. September 2007 ist eine Empfehlung in Kraft getreten, die sich mit der Risikoerkennung bei First-In-Man-Studien beschäftigt. Diese Empfehlung ist allerdings nicht auf Antikörper beschränkt, sondern auf praktisch alle neuen Substanzen anwendbar. Als besondere Risikokriterien werden definiert: neuer Wirkmechanismus, fehlendes relevantes Tiermodell, monoklonaler Antikörper. Tatsächlich wird damit alles inkludiert, was bei dem Vorhandensein eines dieser Kriterien eine neue Entwicklung darstellt. Besonders ist zu beachten, dass die Genehmigungsfähigkeit eines Prüfantrages dann in Frage gestellt ist, wenn sich Unterschiede beim Herstellungsprozess verschiedener Batches aufzeigen (Batch für die Präklinik und Batch für First-In-Man). Dies zeigt dann beim pharmazeutischen Check keine absolute Vergleichbarkeit. Dann sind Brückenstudien vorzuschalten! Künftig sind sicherlich mehr Untersuchungen zur Demonstration der Relevanz eines Tiermodells gefordert. So muss beispielsweise die Sequenzhomologie demonstriert werden. Bei der Gabe einer Initialdosis sind künftig Risikogruppen konsequent auszuschließen. Um Akutkatastrophen analog dem TeGenero-Fall zu vermeiden, darf nur ein Patient pro Sitzung dosiert werden. Vergleichbare Desaster können aber erneut auftreten, da diese Vorsichtsmaßnahme nur Akuteffekte berücksichtigt und bei einer Reihe von neuartigen Therapiemodellen auch Spätfolgen auftreten können.

## Herr Dr. Koch vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte berichtete über einige Beispiele zum adaptiven Studiendesign.

Insgesamt wurde dieses Design in früheren Jahren eher kontrovers diskutiert. Dr. Koch stellt jetzt eine harmonischere Position der beteiligten Parteien fest. Am Beispiel von Viagra zeigte er die Problematik auf, wenn es sich bei den in der Tabelle gezeigten Werten um ein adaptives Design gehandelt hätte.

Early discussions:  
Is there need to limit flexibility?

Early "Viagra-type" examples:

primary endpoint	Treatment	Control	Risk Diff. 95% CI	P-Value (I-s)
Angina responder (stage 1)	249/631 (39,5%)	228/645 (35,4%)	4,1% (-1,2%; 9,4%)	0,064
Sexual function responder (stage 2)	30/62 (48,4%)	24/69 (34,8%)	13,6% (-3,3%; 30,5%)	0,056

$P = P1 \times P2 = 0,00358$

4



Weder für Wirksamkeit bei Angina pectoris noch für die Wirksamkeit bei erektiler Dysfunktion ergab sich eine statistische Signifikanz. Hier konnte lediglich gezeigt werden, dass Viagra nicht Placebo ist! Die Werte hätten allerdings nicht für eine Zulassung ausgereicht.

Mit der Guideline: Reflection Paper on Methodological Issues in Confirmatory Clinical Trials Planned with an Adaptive Design (<http://www.emea.europa.eu/pdf/human/ewp/245902enadopted.pdf>) ergibt sich insgesamt eine verbesserte Situation zum Verständnis des Designs. Dr. Koch warnt davor, Studien, die bei Interimsanalysen nicht so gut aussehen, zu früh abzubrechen. Er spricht davon, dass bei Akzeptanz eines adaptiven Designs mit der Behörde quasi ein Vertrag abgeschlossen wurde. Bricht der Sponsor beim ersten Teil der Studie ab, wird die Behörde eine weitere Studie (als Ersatz für den zweiten Teil) sehr viel kritischer begutachten. Wenn die Ergebnisse dann insgesamt nicht robust genug sind, kann trotz Signifikanz eine Zulassung verweigert werden. Wird statt des adaptiven Designs eine Zwischenauswertung gewählt, muss diese einen Sinn haben. Eine diesbezügliche Bemerkung im Prüfplan ist obligatorisch.

Durch Wahl eines adaptiven Designs kann keinesfalls während der Studie der Endpunkt geändert werden.

Sobald ein adaptives Design die Phasen II und III beinhalten soll, muss der Sinn dieser Maßnahme erläutert werden. Das Argument „so geht es schneller und billiger“ wird nicht akzeptiert. Eher ist schon ein Argument akzeptabel, das ausführt, dass durch eine Zwischenanalyse eine Dosis, die keinen Sinn macht, nicht „bis zum bitteren Ende“ der Hauptstudie mitgetragen wird. Es ist übrigens zu bemerken, dass seitens des CHMP bislang noch kein Zulassungsantrag unter Anwendung eines adaptiven Designs positiv beurteilt wurde und zur Zulassung geführt hat. Mit nationalen Zulassungen gibt es bisher nur wenige adaptive Designs, die erfolgreich zu Ende geführt wurden. Im Rahmen eines adaptiven Designs darf man sich auch nicht dazu verleiten lassen, einen Hypothesenshift einzuführen.

**Insgesamt** gab das Symposium neben vielen Anregungen zu strafferen, teilweise auch kostengünstigeren Studiendurchführungen durchaus auch einen validen Hinweis darauf, dass Deutschland als Prüfland innerhalb der Europäischen Union derzeit und auch wohl in Zukunft eine gewichtige Rolle spielt.

Insbesondere aus Sponsorensicht ist der Umgang mit den Behörden effizienter und zielgerichteter, um nicht zu vergessen, auch kollegialer geworden, was die Attraktivität des Standortes weiterhin positiv beeinflusst.

Dr. med. Klaus. D. Wiedey  
Facharzt für klinische Pharmakologie  
Geschäftsführer der ECRON GmbH  
Hahnstrasse 70, 60528 Frankfurt  
Email: klaus.wiedey@ecron.com