

## **Deutsche Arzneimittelforschung: 21. BVMA Symposium**

*Bericht über das 21. Symposium des Bundesverbands Medizinischer Auftragsinstitute (BVMA) e. V. am 22. November 2013 in München:*

*Klinische Forschung 2013: Keine Frage der Wahl*

*Claudia Horneck, Freiburg*

Nach dem gelungenen Jubiläums-Symposium im letzten November geht der BVMA in die dritte Dekade mit einem besonderen Titel: „Klinische Forschung 2013: Keine Frage der Wahl“ – wie die Vorsitzende, Dr. Dagmar Chase, im vollbesetzten Saal des Sheraton München Arabellapark Hotel erläuterte, eine Anspielung auf die jüngste Bundestagswahl und die aktuellen, neuen und noch zu erwartenden Regularien. Mit Erreichen des 21. Symposiums, so Frau Dr. Chase, sei der Verband in die Jahre gekommen. Dies sei gut! Mit Stolz betrachte man die große Konstanz: Auch dieses Jahr finde die Veranstaltung wieder vor mehr als 300 Teilnehmern statt, davon rund 70% Wiederkehrer. Der Verband zählt nunmehr 39 CROs – unabhängig davon, ob das nun wenige oder viele in Relation zur Gesamtzahl der deutschen Auftragsforschungsunternehmen sind: Dies sind die CROs, die sich freiwillig einer regelmäßigen Qualitätsüberprüfung unterziehen und das zeichnet den Verband auch im internationalen Vergleich aus. Die Verbandszugehörigkeit bietet auch sonst substantielle Vorteile: Schulungen, Austausch, ein Miteinander trotz Konkurrenz.

Der heutige Tag, so die Vorsitzende, stelle eine gewisse Herausforderung dar, schließlich sei das Anknüpfen an die Jubiläumsveranstaltung nicht leicht. Jedoch sei auch in diesem Jahr – dank der zahlreich eingegangenen Themenwünsche der letztjährigen Teilnehmer – wieder ein spannendes Programm entstanden, wie auch der gefüllte Saal beweist.

### **EU und ICH: Überblick über den aktuellen Stand**

Prof. Dr. Barbara Sickmüller, ehemalige stellvertretende Hauptgeschäftsführerin des BPI e.V. und nun in beratender Funktion, berichtet über Aktuelles aus der EU und von ICH. Ihr Einsatz beim BVMA Symposium jährt sich zum 15. Mal, was der Verband mit herzlichen Worten und einem Blumenstrauß würdigt.

Ihr Überblick streift den Entwurf der EU-Verordnung, Aktivitäten der European Medicines Agency (EMA), Einrichtung eines Informationsaustauschnetzes zur Gesundheitstechnologiebewertung (Health Technology Assessment, HTA), ICH und OECD.

Die Richtlinie 2001/20/EG hat zwar Verbesserungen in puncto Sicherheit und Datenzuverlässigkeit bewirkt, jedoch aufgrund der gestiegenen Kosten und der verlängerten Vorlaufzeit einen Rückgang der Anträge um 25% zur Folge gehabt. Daher hat die Kommission am 17. Juli 2012 einen Entwurf für eine Verordnung vorgelegt, der diese Schwierigkeiten beheben soll. 750 Änderungsvorschläge sind eingegangen und wurden im ENVI Ausschuss (Committee on the Environment, Public Health and Food Safety) des Europäischen Parlaments diskutiert. Der ENVI Bericht wurde am 29. Mai 2013 verabschiedet und adressiert die strittigen Punkte. Insbesondere wird die ausdrückliche Einbeziehung von Ethik-Kommissionen als Grundvoraussetzung für eine Genehmigung der klinischen Prüfung gefordert jedoch ohne die Fristen der Mitgliedstaaten negativ zu beeinflussen. Die Kategorisierung der klinischen Prüfung soll nicht nach Interventionskriterien sondern – in Anlehnung an die OECD risikobasiert stattfinden. Damit wird der Wechsel von „Low-intervention clinical trial“ zu

„low-risk clinical trial“ vorgeschlagen. Der Sponsor soll keine Möglichkeit haben den berichterstattenden Mitgliedsstaat auszuwählen. Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Veröffentlichung der Studienergebnisse, die als Zusammenfassung innerhalb eines Jahres in der EU Datenbank und als vollständiger Bericht innerhalb 30 Tage nach Zulassung des Medikaments im ENVI-Bericht vorgeschlagen ist. Hinsichtlich der Fristenregelung bei Studien mit ionisierenden Strahlen sollte die Vorrangigkeit der Fristen der Verordnung zur klinischen Prüfung klargestellt werden bzw. der Verweis, dass die einschlägigen EURATOM Richtlinien unberührt bleiben, wegfallen.

Wie geht es weiter? Die jetzige EU Richtlinie 2001/20/EG wird zwei Jahre nach Veröffentlichung der neuen Verordnung außer Kraft gesetzt. Die erste Lesung im Plenum des EU Parlaments ist für den 10.03. 2014 geplant. Die große Frage ist, ob sich die Neuwahl des EU Parlaments in 2014 auf die Verordnung auswirken und ob ein In-Kraft treten in 2015/2016 überhaupt möglich sein wird. All diese Spekulationen treten jedoch in Anbetracht des Zweifels, ob das vorgesehene EU Portal bis dahin überhaupt funktionsfähig sein wird, in den Hintergrund. Funktioniert das Portal nämlich nicht, ist alles verloren.

Etwas überraschend, so die Vortragende, hat sich die OECD beim Thema „Klinische Prüfung“ eingeschaltet und spricht Empfehlungen aus, die internationale Zusammenarbeit erleichtern sollen, z. B. zum risikobasierten Ansatz bei der Bewertung klinischer Prüfungen.

Auf ICH-Ebene verweist die Referentin auf die ICH-E2C(R1) Guideline. PSUR heißt nun PBRE (Periodic Benefit Risk Evaluation Report), in der EU bleibt es jedoch bei der alten Benennung. Eine weitere neue ICH-Guideline (M7) behandelt die Bewertung von mutagenen Unreinheiten in Pharmazeutika, mit dem Ziel das Krebsrisiko zu begrenzen.

Auf EU –Ebene gibt eine neue Guideline zu Pediatric Investigation Plans (PIPs), zu der sich Frau Dr. Birka Lehmann detailliert äußern wird. Und, last but not least, wird sich die EMA bis 2014 umstrukturieren - Ziel ist die bessere Ressourcennutzung und das Life Cycle Management von Arzneimitteln innerhalb der EMA.

Im Artikel 15 der Richtlinie 2011/24/EU über die Ausübung der Patientenrechte in der grenzüberschreitenden Gesundheitsversorgung wird die Zusammenarbeit und der Informationsaustausch zwischen den Mitgliedstaaten zur Bewertung von Gesundheitstechnologien (Health Technology Assessment –HTA) gefordert. Dies soll im Rahmen eines freiwilligen Netzwerks geschehen, in dem die von den Mitgliedstaaten benannten, für die Bewertung zuständigen nationalen Gremien (in Deutschland z.B. IQWiG) vernetzt werden („das HTA-Netz“). Die Mitglieder haben sich im Oktober 2013 erstmalig getroffen, die Aktion EUnetHTA soll das HTA-Netz in technischen und wissenschaftlichen Fragen unterstützen.

## **Entwurf EU Verordnung zu Medizinprodukten: Verschärfte Anforderungen an Klinische Prüfungen**

Bislang fehlte eine europaweite Harmonisierung des Medizinprodukterechtes – die Umsetzung der bisherigen Richtlinie lässt den einzelnen Ländern viel Spielraum. Diesem Missstand soll mit der neuen EU-Verordnung zu Medizinprodukten abgeholfen werden, zu der seit 2012 ein Vorschlag vorliegt.

Dr. Ehrhard Anhalt, Abteilungsleiter beim Bundesverband der Arzneimittelhersteller, ging zunächst auf den Unterschied zwischen Arzneimitteln und Medizinprodukten ein, der sich hauptsächlich in der Art und Weise der Erreichung der medizinischen Zweckbestimmung manifestiert: Medizinprodukte wirken (überwiegend) mechanisch, Arzneimittel dagegen in der Regel pharmakologisch, immunologisch oder metabolisch.

Grund des neuen Verordnungsentwurf ist die gewünschte Annäherung an das Arzneimittelrecht, aber auch Regelungsbedarf durch neue Technologien. Er sei, so Dr. Anhalt, eine radikale Änderung, die sich in den 71 Erwägungsgründen ausdrücke. Diese Zahl ist besonders bemerkenswert zu der im Verhältnis viel geringeren Anzahl von Erwägungsgründen bei früheren Rechtsakten (Richtlinien von 1993 und 2007), bei denen Klinische Bewertungen/Prüfungen eine äußerst untergeordnete Rolle spielten. Das seit 1995 in Deutschland vorliegende Medizinproduktegesetz sieht von Anfang an Klinische Bewertungen/Prüfungen vor und wurde im Lauf der Zeit zunehmend detaillierter.

Gerade in dieser Hinsicht bringt der neue Entwurf Verschärfungen: zur Durchführung der Prüfungen, zum Teil auch entsprechend deutschem Recht, durch die Einführung des Konzepts des Sponsors, in der Genehmigungspflicht, zu der die Genehmigung durch eine Ethik-Kommission gehört (für Gelächter sorgte die Bemerkung, dass eine Mitarbeit von Patienten in der Ethik-Kommission nicht einmal im Arzneimittelrecht verankert sei!), in der Meldung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, und der Forderung nach Interoperabilität des elektronischen Systems für Klinische Prüfungen mit der (zukünftigen) EU-Datenbank für klinische Prüfungen mit Arzneimitteln. Der vergleichende Einwurf von Frau Sickmüller auf die Eudravigilance Datenbank, auf deren volle Funktionsfähigkeit wir seit Jahren warten, sorgte erneut für Schmunzeln. Einen Überblick, wie sich die neuen europäischen Anforderungen der Verordnung auf den Forschungsstandort Deutschland auswirken werden, versprach Dr. Anhalt für das nächste Mal. Zunächst ist die Erste Lesung im Ministerrat für Frühjahr 2014 veranschlagt, nach der Veröffentlichung im Amtsblatt wird es eine dreijährige Übergangsfrist geben. Auch hier ist unklar inwieweit die Neuwahl des EU Parlaments die weitere Zeitschiene beeinflusst. In jedem Fall, so der Vortragende, dürfe man sich auf ein schönes grünes Frühjahr freuen.

## **EU-Verordnung – Besondere Aspekte aus Sicht des BfArM**

Um die EU-Verordnung für die klinische Prüfung von Humanarzneimitteln ging es erneut im nächsten Vortragsabschnitt, den sich die beiden Referenten, PD Dr. med. Thomas Sudhop vom BfArM und Prof. Dr. med. Joerg Hasford, Vorsitzender des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland e. V., teilten. Der Verordnungsentwurf wurde – wie bereits erwähnt – am 17.7.2012 vorgelegt mit dem Ziel, die bisher geltende Richtlinie 2001/20/EC durch eine in allen Mitgliedstaaten gültige Verordnung zu ersetzen, um so eine durchgängige Harmonisierung zu erreichen. Verschiedene Gremien haben hierzu unterschiedliche Ansichten und Prioritäten, und so begann Dr. Sudhop - wie könnte es anders sein – mit der Sicht des BfArM. Die klinische Prüfung werde nun als Sonderform der klinischen Studie definiert, die Definition der nichtinterventionellen Studie erfolgt als Negativdefinition als klinische Studie, die nicht eine klinische Prüfung ist. Da gebe es Interpretationsspielraum. Ähnliches gelte für den Studientyp der minimalinterventionelle Prüfung, mit dessen Einführung geringere regulatorische Anforderungen und kürzere Fristen ermöglicht werden sollen. Im Einzelfall könnte die Abgrenzung problematisch werden, in jedem Fall problematisch sind die stark verkürzten Fristen – müsse für Härtefälle ein Genehmigungs-Notdienst eingerichtet werden? Sudhop erwähnte u.a. auch die Forderungen des Deutschen Bundestages zur Verbesserung des Auswahlverfahrens des Reporting Member States. Heftig gestritten werde sich bei

der Frage des Schutzniveaus bestimmter Patientengruppen, abgelehnt werde ein verbindlicher nationaler Entschädigungsmechanismus. Neben den für alle beteiligten zu kurzen Fristen werde das "Tacit Approval" kontrovers diskutiert. Im Zusammenhang mit der Übernahme der Entscheidung des Reporting Members States werden die Opt-out Gründe als unzureichend angesehen, schließlich bleibt die Genehmigung ja eine nationale Entscheidung (mit ggf. nationaler Haftung). Weiterhin ging es um Anforderungen an Antragsunterlagen, die Zulässigkeit der Co-Sponsorschaft – diese sei unproblematisch, so der Vortragende, solange die Verantwortungen klar definiert seien. Auch die EU-Kontaktperson, die bei einem Nicht-EU-Sponsor zu benennen sei, stelle kein Problem dar: es müsse gegebenenfalls jemand verhaftet werden können! Große Zustimmung im EU-Parlament finde die Einrichtung eines ggf. gebührenpflichtigen nationalen Entschädigungsmechanismus durch die Mitgliedstaaten, über den die Entschädigung für Schäden aus klinischen Prüfungen sichergestellt werden soll. Eine wichtige Aufgabe hat die neu einzurichtende EU-Datenbank, die alle Daten und Informationen enthält, die verordnungsgemäß im Rahmen der Genehmigungsverfahren übermittelt werden. Über das dazugehörige EU-Portal soll die gesamte Sponsor- und Behördenkommunikation laufen, unabhängig davon, ob es sich um eine nationale oder eine internationale Studie handelt. Daher, so der Vortragende, sollte aus Sicht des BfArM die Verordnung erst bei bestätigter Funktionalität des Portals in Kraft treten, "sonst laufe es nicht!"

### **EU Verordnung für die klinische Prüfung von Humanarzneimitteln: Besondere Aspekte aus Sicht der Ethik-Kommissionen**

Joerg Hasford betonte noch einmal den positiven Ansatz des Verordnungsvorschlags – Harmonisierung, Einführung eines risikoadaptierten Ansatzes, Co-Sponsorschaft, eine einzige Einreichung über das Portal – kam dann aber auch auf die Errungenschaften der zu ersetzenden Richtlinie zu sprechen, die einen sehr hohen Sicherheitsstandard gewährleistet hat. In Deutschland werden weniger als 3% aller Studienanträge ohne Änderungen befürwortet und weniger als 5% definitiv abgelehnt. Die vorhandene Richtlinie, so Hasford, gibt den Ethik-Kommissionen die Möglichkeit zum Schutz des einzelnen Probanden bzw. Patienten und dem Schutz der Freiheit der Forschung. Aus dieser Sicht weise der Verordnungsvorschlag doch einige Mängel auf. Dies schlägt sich in der fehlenden Einbeziehung der Ethik-Kommissionen nieder, im mangelnden Schutz besonders schutzbedürftiger Personen, in den begrenzten Mitbestimmungsrechten der betroffenen Mitgliedsstaaten und nicht zuletzt in den verkürzten Fristen, die keine angemessene Bewertung erlauben, und die auch schon aus Sicht des BfArM als problematisch dargestellt wurden. Uneinigkeit dagegen besteht bei der Einführung lediglich einer EU-Kontaktperson bei Nicht-EU-Sponsoren. Dies sei nicht akzeptabel. Der Arbeitskreis schlägt vor, länderspezifisch einen LKP im Genehmigungsantrag zu benennen, damit Risikominierungsmaßnahmen medizinisch kompetent und unverzüglich umgesetzt werden können. Hasford nannte erste Erfolge der Beratungen im Gesundheitsausschuss des Europaparlaments vom 29.5.13: Die Ethik-Kommissionen wurden wieder zum Bestandteil der Antragsbewertung, das Schutzniveau für besonders schutzbedürftige Personen wurde angehoben, die Mitbestimmungsrechte der Mitgliedsstaaten wurden gestärkt. Nichtsdestoweniger sei die Situation noch nicht zufriedenstellend, und die Ethik-Kommissionen werden noch hart daran arbeiten, den Schutz der Rechte, der Sicherheit und des Wohlergehens der Probanden und Patienten in der Verordnung zu manifestieren.

## Update aus der GCP Inspectors Working Group

### Reflection Paper on Risk Based Quality Management RBQM

### Reflection Paper on IVRS / IWRS

### Reflection Paper on TMF / eTMF

Frau Gabriele Schwarz, Leiterin des Sachgebiets GCP-Inspektionen beim BfArM, gab ein Update aus der GCP Inspectors Working Group (IWG) über drei aktuelle Reflection Papers. Diese Gruppe spricht – in Zusammenarbeit u.a. mit der Europäischen Kommission, der EMA, der Heads of Medicines Agencies (HMA), der Clinical Trials Facilitation Group (CTFG) und anderen Organen wie WHO und ICH – Empfehlungen zu jeder Art von GCP-relevanten Themen aus. Der Status der entsprechend publizierten Reflection Papers ist nicht der einer Guidance und dient auch nicht der Implementierung neuer Standards, sondern klärt und erläutert vorhandenes Material, wenn die wissenschaftliche Entwicklung schnell voranschreitet oder zu bestimmten Punkten noch nicht ausreichend Erfahrung vorliegt.

Das erste Paper behandelt Interactive Response Technology (IRT) und wurde im März bzw. Juni dieses Jahres von der GCP IWG und der GMDP (Good Manufacturing and Distribution Practice) IWG angenommen. Inhaltlich bestehen die Anforderungen aus einem allgemeinen Teil wie z. B. Zugriffsrechte, Disaster Recovery, und Audit Trail, sowie spezifischen Anforderungen, die Details zum Labelling, insbesondere hinsichtlich des Verfalldatums der Prüfsubstanz, betreffen. Dabei wird auch das Labelling an der Prüfstelle aufgegriffen.

Das zweite vorgestellte Papier zum Thema (elektronischer) Trial Master File befindet sich noch in der Revisionsphase. Bislang sind 121 Seiten an Kommentaren eingetroffen, die teilweise widersprüchliche Wunschlisten enthalten. Dies sei sehr arbeitsintensiv. Schlüsselthemen sind Organisation und Handhabung des TMF im Hinblick auf die verschiedenen involvierten Parteien (Sponsor, CRO und andere Sub-contractors bzw. Prüfer) sowie dessen Aufbau und Inhalt. Da der TMF die Basis für Audits und Inspektionen bildet und die Einhaltung behördlicher Anforderungen seitens aller beteiligten Parteien dokumentiert, verdient er besondere Aufmerksamkeit. Es muss geklärt werden, wer welche Zugriffsrechte hat, welche Dokumente hineingehören und wo sich diese befinden. Das vorhandene DIA TMF reference model dient als Referenz. Die Validierung des Digitalisierungsprozesses der Papierdokumente wird behandelt, desgleichen praktische Aspekte der Zusammenführung der Dokumente von CRO und Sponsor. Ein immer wiederkehrendes Problem ist der Zugriff auf den TMF im Falle der Insolvenz einer involvierten Partei. Es muss vertraglich geregelt werden, ob z. B. der Konkursverwalter Einsicht in den TMF nehmen darf. Die Frage, ob der Inspektor die finanziellen Zahlen sehen darf, bejahte die Vortragende dagegen ohne Einschränkungen und rief damit keinerlei Erstaunen hervor.

Das dritte Papier, das vorgestellt wurde, so Frau Schwarz, sei "dasjenige, an dem wir uns schon am längsten abmühen. Die Gemengelage ist hier besonders schwierig". Das angesprochene Schmerzenskind, das Risk-based Quality Management Reflection Paper, ist nach achtmonatiger Beratung unter Einbeziehung der weitaus meisten Kommentare (164 Seiten) von der GCP IWG angenommen worden und soll Erleichterungen auch für nicht-kommerzielle Studien bringen. Der generelle Zweck des Papiers besteht darin, ein systematisches, priorisiertes, risikobasiertes Qualitätsmanagement in der klinischen Forschung zu ermöglichen und zu ermutigen, um bisherige

entsprechende Verfahren und Anforderungen zu ergänzen. Entscheidend ist die Frage „Was kann schiefgehen?“, flankiert vom Schweregrad, der Eintrittswahrscheinlichkeit und der Priorisierung dieser Parameter. Die tragenden Säulen zur Beantwortung der Fragen und Verbesserung des Ansatzes sind Organisationsstruktur und Verantwortlichkeiten von Sponsor und Dienstleistern, Hilfsmittel wie Computersysteme, Qualitätsmanagementverfahren, Qualifikation des Personals und Metriken. Die Bereiche innerhalb einer Studie betreffen die Prüfsubstanz selbst, das Studiendesign und den Ablauf. Für alle diese Bereiche müssen sinnvolle Toleranzgrenzen bestimmt werden. Die Besonderheit dieses (gar nicht so) neuen Konzepts sei laut Frau Schwarz ein verbessertes Brainstorming und Kooperation über die verschiedenen Funktionen hinweg sowie mehr Zeit für sauberes Planen. Beabsichtigt sei kontinuierliche, systematische und proaktive Risikobestimmung auf organisatorischer und Projektebene durch ein multidisziplinäres Team von Anfang an, gezielter Einsatz der zur Verfügung stehenden Ressourcen auf die Bereiche mit dem höchsten Risiko und sorgfältige Überwachung aller Parameter, um ggf. rechtzeitig Maßnahmen ergreifen zu können. Keinesfalls dürfe „risikobasiert“ mit „kostensenkend“ verwechselt werden.

Wie nicht anders zu erwarten, gab es Diskussion um das Risk-based Monitoring – Frau Schwarz stellte klar, dass der Inspektor sich beileibe nicht an das geplante SDV hält, sondern grundsätzlich in alle Daten hineinschaut. Wenn sponsorseitig zu wenig Monitoring veranschlagt war, sollte dies im Monitoringbericht dokumentiert werden, damit resultierende Qualitätsmängel nicht dem Monitor angelastet werden können.

## **Good Clinical Laboratory Practice (GCLP) im bioanalytischen Labor. Praktische Anforderungen und Maßstäbe gemäß nationaler und europäischer Vorgaben**

Prof. Dr. Markus Veit, Geschäftsführer der HWI Analytik GmbH in Rülzheim

Das vorhandene regulatorische Material zum Thema GCLP, so Prof. Dr. Markus Veit, Geschäftsführer der HWI Analytik GmbH, sei deutlich dünner gesät als in der übrigen klinischen Forschung. Als Herausgeber bisheriger Regularien wurden die Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) in Großbritannien genannt, desgleichen die EMA mit dem Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) und einer Guideline zur Untersuchung von Bioäquivalenz. Ferner führte Prof. Veit die schon bekannte GCP Inspectors Working Group mit einem Reflection Paper für Laboratorien an, an dem er sich grob orientiert habe.

Zwischen GLP und GCP – so scheint es – gibt es eine Sollbruchstelle, die strenggenommen dazu führen müsste, die Majorität der Studien nicht mehr zu genehmigen. Von daher muss ein Qualitätssicherungssystem definiert werden, das die Bereiche Organisation, Einrichtung und Geräte, Proben und Aufarbeitung, analytische Methode, Datenerfassung und Prozessierung, Dokumentation und Archivierung im bioanalytischen Labor regle. In allen Bereichen sind Standards einzuhalten bzw. Abweichungen von diesen zu dokumentieren. Im organisatorischen Bereich handelt es sich u.a. um Verträge und Verantwortungsabgrenzungen, sowie um die Abbildung von Patientensicherheit in Out-of-Trend und Out-of-Expectation-Prozessen. Geräte müssen qualifiziert, kalibriert und validiert sein und Datenarchivierung und –sicherheit ermöglichen. Bei den Proben unterliegen Entnahme, Transport, Eingang, Nachverfolgung, Datenschutz und Lagerung einer strengen Kontrolle und Validierung, die Probenaufarbeitung erfordert Kontrolle der entsprechenden Prozesse und Geräte, z.

B. beim Auftauen, und Dokumentation der Stabilitätsdaten. Das Stichwort für die analytische Methode ist „Prospektive Festlegung“, das sowohl für das Protokoll wie für die Verfahren zu Re-analyse, Re-Integration sowie für die Stabilität gilt. Die analytische Methode muss nach EU- und FDA-Guidelines zwingend validiert werden. Auch hinsichtlich der Erfassung und Prozessierung von Daten muss das Verfahren prospektiv festgelegt und mit einem Audit Trail dokumentiert werden. Dokumentenlenkung ist unerlässlich. Die Dokumentation umfasst den Validierungsplan und –bericht, die SOPs zu Probengewinnung, -transport, -vorbereitung und –lagerung, Prüfplan und analytischen Abschlussbericht. Die Datenarchivierung schließlich erfordert Berücksichtigung von GCP- und GLP-Vorgaben, die im Falle von analytischen Daten, so Prof. Veit, gar nicht vorhanden seien. Kopien müssen jeweils in der Prüfeinrichtung verbleiben. Eine gute Idee sei es, die Qualitätssicherungsdokumente mitzuarchivieren. Geeignete Räumlichkeiten mit Zugangskontrolle seien Archiv-Anforderungen. Fragen bleiben offen nach dem geeigneten Datenträger zur Archivierung – und dem Verfahren bei Insolvenz.

### **Subgroup analyses: good practice, bad statistics?**

Prof. Dr. Armin Koch, Leiter des Instituts für Biometrie der Medizinische Hochschule Hannover, spricht schon zum dritten Mal in diesem Kreis über Statistik, heute über die bisherige schlechte Rezeption von Subgruppenanalysen, dem dennoch nicht aufgegebenen erhofften Nutzen des Verfahrens und der empfohlenen Vorgehensweise zur Identifikation von relevanten Subgruppen.

Ausgangspunkt ist die Vorstellung der personalisierten Medizin, die Sicherheit und Nutzen einer Therapie unter Berücksichtigung genetischer und molekularer Information für jeden Patienten individuell optimiert. Doch das ist nicht nur Zukunftsmusik, sondern widerspricht auch dem Phase III Paradigma, das eine heterogene Population explizit vorsieht. Deshalb ist die Homogenität von Therapieeffekten in relevanten Subgruppen nicht trivial und muss verifiziert werden.

So stand der erste Teil des Vortrags unter dem Motto: Freuen Sie sich jetzt über Ihre positiven Subgruppenergebnisse, Sie werden sie nie wiedersehen! Nicht nur lässt bekanntermaßen die Replizierbarkeit von Subgruppenanalysen zu wünschen übrig, sondern es hat auch noch nie einen Fall gegeben, in dem einem Medikament nach einer nicht-signifikanten Studie auf Basis einer Subgruppe die Zulassung ausgesprochen wurde. Positive Schlüsse aus einer Subgruppenanalyse müssen im vornhinein spezifiziert werden, durch die Vorlage der entsprechenden Nullhypothese und ihrer Widerlegung, wie es in der entsprechenden EU Guidance on Multiplicity heisst. Ansonsten sei es unwahrscheinlich, dass angesichts des Fehlens von signifikanten Effekten für die Gesamtstudienpopulation etwaige subgruppenbasierte Behauptungen akzeptiert würden.

Doch, wie Koch anhand einer Nierenstudie mit deutlich besserem Effekt für Männer präsentierte, können sich Studienergebnisse, nach Subgruppen aufgeteilt, sehr stark unterscheiden. Die Unterschiede gelten nicht nur für die positive Wirkung, sondern es sei zu berücksichtigen, dass die Subgruppe mit dem geringsten Nutzen u.U. den größten Schaden von der Medikation davonträgt. Unter den Aspekten der fehlenden positiven Wirkung in einer Subgruppe, Anzeichen für Schaden, größeres Risiko in bestimmten Untergruppen und substantieller Heterogenität könne man sich nicht auf einem insgesamt guten Studienergebnis ausruhen, sondern es lohne sich, wie in der schon angesprochenen EU Guidance on Multiplicity sowie in ICH-E9 gut dargestellt, die relevanten Subgruppen genauer anzuschauen.

Den Balanceakt zwischen Erhöhung des Typ-1-Fehlers und dem Übersehen wichtiger Subgruppeneffekte könne man, so Koch, nur durch Identifikation und Einbeziehung der relevanten Subgruppen von Anfang an schaffen. Es muss ein Argument für die Besonderheit der anvisierten Subgruppe existieren, dies könne pharmakologisch oder mechanistisch motiviert sein, es könne sich um eine bekannte Subgruppe handeln oder um ein bereits verwendetes Randomisierungskriterium. Allerdings setzt diese Argumentation voraus, dass eine gute Sicherheit für die gesamte Population herrscht. Ganz wichtig: Die Ergebnisse müssen replizierbar sein. Eine entsprechende Guidance ist unterwegs, was laut Koch zeigt, dass die Idee überlebt habe. Er empfiehlt, alles was planbar sei, tatsächlich im Voraus zu planen, doch, da sich die Realität nicht unbedingt an Pläne halten müsse, sei es immer lohnenswert, nach relevanten Subgruppen Ausschau zu halten, die vor allem auch einem Gesamtergebnis weitere Glaubwürdigkeit verleihen könnten.

Auf dem Hintergrund der Feststellung „Je größer die Studie, desto Null das Ergebnis“ diskutierten die Statistiker Herr Kieser und Herr Koch die erforderliche Kleinheit des p-Werts bei Subgruppenanalysen zur Sicherheit und waren sich einig, dass ein p-Wert von größer als 0,05 Anlass zur Besorgnis gibt.

## Pädiatrische Studien

Frau Dr. Birka Lehmann, Head of EU & International Affairs, die als deutsche Vertreterin im Pädiatrischen Ausschuss der EU (PDCO) tätig ist, informierte über neueste Entwicklungen im Bereich der pädiatrischen Studien. Ein EMA Concept Paper greift verschiedene Möglichkeiten auf, in welcher Form und zu welchen Themen junge Patienten in die Arbeit des PDCO involviert werden könnten. So z.B. im Hinblick auf die Bewertung von Paediatric Investigational Plans (PIPs), die Bewertung von Endpunkten bei pädiatrischen klinischen Prüfungen oder hinsichtlich geeigneter Formulierungen und Administrationswege von Arzneimitteln. Für jedes neu zuzulassende Arzneimittel muss ein pädiatrisches Prüfkonzept (PIP) bereits während der frühen klinischen Phasen vorgelegt werden, in dem das geplante Entwicklungsprogramm für eine Anwendung an Kindern beschrieben wird. Eine Ausnahme von dieser Verpflichtung kann nur durch den Pädiatreausschuss in Form einer Freistellung erfolgen. Der Antrag muss Strategien beschreiben, die zusätzlich zum Standardprogramm die besonderen Anforderungen einer pädiatrischen Entwicklung im Hinblick auf Qualität, Präklinik und Klinik erfüllen. Wichtige Aspekte für die Qualität sind unter anderem Überlegungen zur Darreichungsform – nicht nur soll sie möglichst problemlos verabreichbar, sondern auch nach Gewicht zu dosieren sein – und bei der Präklinik die Frage nach der Notwendigkeit von Experimenten mit juvenilen Tieren, die in jedem Fall vor den Kinderstudien abgeschlossen sein müssen.

Ein weiteres EMA Concept Paper, das zum Thema Klinik von Frau Lehmann vorgestellt wurde, befasst sich mit der Möglichkeit der Extrapolation von Sicherheit und Wirksamkeit anstelle der Durchführung klinischer Prüfungen. Zu untersuchen sind hier die Ähnlichkeit der Erkrankung in puncto Ätiologie, Pathophysiologie, klinische Manifestation und Progression, die Ähnlichkeit von Arzneimitteldisposition und –wirkung, sowie die Ähnlichkeit der Anwendbarkeit der klinischen Endpunkte. Abhängig von den Differenzen und der Unsicherheit der Hypothese kann ein volles bzw. ein reduziertes Studienprogramm oder lediglich unterstützende Daten gefordert werden.

Ein weiterer wichtiger Punkt zum Thema Klinik ist die Studiendurchführung. Die Durchführbarkeit selber kann aufgrund der mangelnden Patientenzahl gefährdet sein. Die Übertragbarkeit von



Endpunkten ist zu untersuchen, ebenso die Frage nach der ethischen Vertretbarkeit eines Placebos, der geeigneten Verblindungsmethode sowie der therapeutische Nutzen.

Des Weiteren gab Frau Lehmann ein Beispiel für einen PIP und dessen Modifikationen im Laufe von 3 Jahren und nannte einige Krankheiten für die bereits Standard-PIPs etabliert sind. Zum Schluss wurden, um den guten Erfolg der Verordnung seit 2007 zu untermauern, Zahlen für Arzneimittel mit pädiatrischer Indikation genannt inklusive der Angabe wie viele davon auf der Basis eines PIPs zur Zulassung kamen.

## **Besonderheiten bei klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln für neuartige Therapien (ATMP)**

Gefahrenquellen auf dem Weg zur Genehmigung klinischer Prüfungen mit Arzneimitteln für neuartige Therapien zeigte Dr. Jürgen Scherer, Fachgebietsleiter ATMP und Gewebezubereitungen am Paul-Ehrlich-Institut, auf. Die verschiedenen Therapeutika umfassen Gentherapeutika, somatische Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte (TEP). Im Moment gibt es 4 ATMP mit EU-Zulassung, das seien mehr, als man sich vor 10 Jahren gedacht habe. Der gesetzliche Rahmen „schwänke im Moment sehr“, es sollten zwar tatsächlich die gleichen regulatorischen Grundsätze gelten wie für andere Arzneimittel, doch die Verordnung habe den Status eines „lex specialis“. Die Anzahl der Anträge auf klinische Prüfungen mit ATMPs nimmt beim PEI seit 2005 um 50 – 60 Studien im Jahr zu, doch die Bearbeitungszeiten bei ATMP-Anträgen seien aufgrund der höheren Komplexität länger als bei Impfstoffen oder Biologicals. Dennoch bleibt das PEI unter den Fristen, die im AMG vorgeschrieben sind. Aufgrund der speziellen Gegebenheiten dieser Produkte weisen die Anträge auf Genehmigung der klinischen Prüfung deutlich mehr und auch anders gelagerte Mängel als die Anträge zu Prüfungen von Impfstoffen und monoklonalen Antikörpern auf.

Im Hinblick auf die Produktqualität gestaltet sich Endprodukt-Spezifikationen schwierig, da z.B. bei autologen Produkten eine große Variabilität der Ausgangsmaterialien und des Endprodukts vorliegt. Das Herstellungsverfahren ist essentiell für die Produktqualität. Die Haltbarkeit der Ausgangsmaterialien ist sehr begrenzt (z.B. Zellen). Die Frage „Habe ich immer das gleiche Produkt?“ muss aufgrund eines in der Regel wenig definiertes Herstellungsverfahrens sowie Schwankungen bei „Potency / Consistency“, Reinheit, Identität und Stabilität evtl. verneint werden. Das Maß für biologische Aktivität des ATMP muss verstanden, die mikrobiologische Sicherheit sichergestellt werden.

Die Nichtklinik muss Daten zur Wirkungsweise, zur Applikation, zur Verteilung und Verweildauer im Körper liefern und Fragen zur Tumorigenität und zur Vergleichbarkeit des ATMP in nicht-klinischen Studien mit dem IMP klinischer Studien beantworten.

Das klinische Studiendesign erfordert gleichfalls erhöhte Aufmerksamkeit, Stoppkriterien und genaue Begründungen für die Wahl der statistischen Methode.

Unklarheiten in allen genannten Bereichen, mangelnde Daten und die fehlende Erwartbarkeit, und das Nicht-Ausräumen der Mängel im vorgegebenen Zeitrahmen können zu Genehmigungsversagungs- und Rücknahmegründen werden. Scherers Empfehlung geht dahin, nicht das Unmögliche, sondern einen „Workaround“ zu suchen. Der Antragsteller sollte sein

Expertenwissen mit der Behörde teilen und die Zeit vor der Antragstellung zur Beratung und Diskussion nutzen. Entsprechende Beratungsstellen sind im PEI und in der EMA eingerichtet.

## **Aktuelle Aspekte des Datenschutzes in der klinischen Forschung**

Frau Dr. Erdmann aus der Rechtsanwaltssozietät Ehlers, Ehlers & Partner referierte über aktuelle Aspekte des Datenschutzes in der klinischen Forschung. Sie begann mit den Grundlagen des aktuellen Datenschutzrechtes, dem „Handwerkszeug“. Der Grundsatz, dass jeder die Hoheit über seine eigenen Daten hat, soll in Zukunft in einer Verordnung manifestiert werden, die die bisherige Richtlinie ersetzt. Diese soll auch das völlige Verbot der Rückverfolgung, d. h. das „Recht auf Vergessenwerden“ enthalten. Besondere Relevanz für die Zusammenarbeit mit den USA hat das Safe Harbor Übereinkommen, das sich in Zeiten von Angriffen als unzureichend erwiesen hat. Hier seien ebenfalls Änderungen zu erwarten. Das Bundesdatenschutzgesetz sieht für die Verwendung von personenbezogenen Daten ein grundsätzliches „Verbot mit Erlaubnisvorbehalt“ vor, d. h. es muss eine Einwilligung der betroffenen Person bzw. eine gesetzliche Befugnis vorliegen. Für Erhebung, Verwendung, Speicherung und Weitergabe von persönlichen Daten gilt, dass sensible Daten – z. B. Daten, die den Gesundheitsbereich betreffen – einem besonderen Schutz unterliegen, d. h. nur zweckgebundene Nutzung zulässig ist.

Eine Besonderheit des medizinrechtlichen Datenschutzrechts ist die – im Gegensatz zur Teilnahme an der klinischen Studie selbst – Unwiderrufbarkeit der datenschutzrechtlichen Einwilligung. Das bedeutet, dass die bis zum Zeitpunkt des Widerrufs erhobenen Daten auch wissenschaftlich verwertet werden dürfen, solange schutzwürdige Interessen der Patienten nicht gefährdet sind. Der Studienteilnehmer ist u. a. darüber zu informieren, dass der Sponsor und die zuständigen Behörden Einsicht in die pseudonymisierten Daten nehmen können, und dass die Daten ausgewertet und veröffentlicht werden. Als besondere datenschutzrechtliche Herausforderung stellte Frau Dr. Erdmann internationale klinische Studien dar. Deutsche CROs erfreuen sich aufgrund ihres guten Rufes von Gründlichkeit, hohen Standards, geringerer Haftungsrisiken und kleinerer Schadensersatzforderungen gerade in den USA großer Beliebtheit. Der Patient muss darüber aufgeklärt werden, welchen Weg seine Daten gehen.

Sodann stellte Frau Dr. Erdmann eine neue Definition der Pseudonymisierung in Aussicht, die unter Verwendung des Identifizierungscodes der betreffenden Person vorzunehmen ist, und die die Bestimmung des Betroffenen ausschließen oder wesentlich erschweren soll. Der Schlüssel darf nicht weitergegeben werden! Die Verwendung dieser pseudonymisierten Daten wird dann rechtlich unproblematisch sein.

Dass der Patientendatenschutz für die BVMA-Mitgliedsunternehmen ein zentrales Anliegen ist, zeigte sich in der Diskussion nach dem Vortrag. Es ging um die Frage, ob erhobene Daten eines bewusstlosen Patienten, der also primär keine explizite Einwilligung gegeben hat, nach Erlangen der Einwilligungsfähigkeit widerrufen werden können. Keinesfalls, so Herr Prof. Sträter, dürfen einmal erhobene Daten gelöscht werden – dies würde das Studienergebnis verfälschen. Frau Dr. Erdmann dagegen vertrat die Ansicht, dass der mutmaßliche Patientenwille widerruflich sei, so dass bereits erhobene Daten ggf. nicht verwendet werden dürfen.

## **PASS und PAES - ein Überblick**

Dr. Andreas Kreiß, Geschäftsführer der Novartis-Stiftung für therapeutische Forschung, gab einen Überblick über Unbedenklichkeits- und Wirksamkeitsstudien nach der Zulassung (post authorisation safety bzw. efficacy study). Informationen, Guidances und inhaltliche Vorgaben zu den Unbedenklichkeitsstudien finden sich vor allem in der Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – Module VIII, auf der Basis der europäischen Richtlinie 2001/83/EG. Neu hinzugekommen ist auch die Durchführungsverordnung (EU) Nr. 520/2012. PASS/PAES können unabhängig von der Art der Zulassung als interventionelle oder nicht-interventionelle Prüfungen durchgeführt werden, sie können freiwillig durchgeführt werden oder angeordnet sein. Aus Gründen der Kosten- und Administrationseffizienz werden PASS in der Regel als nicht-interventionelle Prüfungen aufgesetzt. Gründe für die Durchführung von PASS können in der Bestätigung des Sicherheitsprofils des Arzneimittels liegen oder in der näheren Eingrenzung eines möglichen Sicherheitsrisikos. Die Rationale für eine PAES kann z.B. die Sammlung von Daten über Subpopulationen, Langzeitdaten, Kombinationsdaten und Effektivitätsdaten in der täglichen Praxis sein. Für beide Studientypen gilt, dass sie keinesfalls zur Förderung der Anwendung eines Arzneimittels eingesetzt werden dürfen.

Als nicht-interventionelle Prüfungen durchgeführt, müssen bei PASS und PAES einige Neuerungen des 3. AMG Änderungsgesetz beachtet werden, insbesondere erweiterte Anzeigeverpflichtungen – lt. Dr. Kreiß mit großem Detailaufwand verbunden – sowie Vorgaben zur Veröffentlichung innerhalb eines Jahres nach Abschluss der Datenerfassung.

Grundsätzlich müssen PASS im EU PAS Register registriert werden, bis zu dessen Funktionsfähigkeit im ENCePP Electronic Register of Studies. Als Studiendesigns sind aktive Überwachungsstudien, vergleichende Beobachtungsstudien, Klinische Prüfungen zur Beobachtung eines bekannten Risikos und Anwendungsstudien möglich. Freiwillig durchgeführte PASS sollen sich an die Standards der beauftragten halten, die durch die Bundesoberbehörde bzw. das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), im Falle der Beteiligung mehrerer EU/EWR Mitgliedsstaaten, genehmigt werden müssen. Als Konsequenzen aus diesem Studientyp können Maßnahmen zur Risikominimierung oder die Überarbeitung des Risiko-Management-Planes für das Produkt notwendig werden, und natürlich weitere Studien resultieren.

Zu klären bleibt lt. Kreiß noch, wann eine NIS zur PASS wird. Der Einfluss von Auflagen bei beauftragten PASS/PAES auf das Label darf auf keinen Fall unterschätzt werden.

In der Diskussion wurde die Frage nach der Einordnung der AWBs gestellt – die Meinungen gingen auseinander, ob sie gleichzusetzen seien mit den PASS, mit anderen Studiendesigns, oder ob der Begriff gar nicht mehr verwendet wird. Insbesondere wurde die verbreitete Praxis moniert, das Budget für diese Studien ins Marketing anstatt in die Forschung zu buchen.

## **Fast 3 Jahre AMNOG: Zusatznutzen für wen?**

Prof. Dr. Jürgen Wasem, Alfred Krupp von Bohlen und Halbach-Stiftungslehrstuhl für Medizinmanagement an der Universität Duisburg-Essen, der von RA Prof. Burkhard Sträter als der Gesundheitsökonom der Republik vorgestellt wurde, stellte zunächst die Intention des 2010 verabschiedeten AMNOG in den Kontext bisheriger Reformbausteine: Noch 2007 wurde nach GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz nur in Ansätzen eine regelhafte Kosten-Nutzen-Bewertung neuer

Arzneimittel vorgesehen. Diese Lücke sollte das AMNOG schließen, dabei die Balance in der besonderen Situation des Arzneimittelmarktes wahren.

Das Prozedere, wie von Prof. Wasem in einer noch in ihrer stark verkürzten Version beeindruckend komplexen Grafik dargestellt, laufe auf die Frage hinaus: Attestiert der Gemeinsame Bundesausschuss einen Zusatznutzen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) oder nicht? Wenn ja, verhandelt der Hersteller mit dem GKV-Spitzenverband über den zukünftigen Erstattungspreis, wenn nicht, darf der Preis nicht höher liegen als der der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Diese wird durch den G-BA bestimmt, bei mehreren hat der Hersteller neuerdings eine Auswahl, wobei die Relevanz in der deutschen Versorgungswirklichkeit keine Rolle spielt. Bei festgestelltem Zusatznutzen gegenüber der zVT ist diese nicht gesetzlich als Preismaßstab verankert, wird jedoch als solche gehandhabt, was aufgrund der Interessenlage der Beteiligten problematisch werden kann.

Die Bestimmung des Zusatznutzens erfolgt unter Berücksichtigung der patientenrelevanten Endpunkte hinsichtlich Morbidität, Mortalität und Lebensqualität – Surrogatparameter werden, wenn sie validiert sind, anerkannt, führen aber zu einer Abwertung der Belegstärke.

Eine weitere Rolle im Verfahren spielt die Berücksichtigung der Kosten der Therapie für die GKV, die allerdings, so der Vortragende, durch die AM-Nutzenbewertungs-Verordnung extrem eingeschränkt wird, so dass erhebliche Teile der Kosten ausgeblendet werden. Dies sei aus volkswirtschaftlicher Sicht kein Beitrag zu einer effizienten Ressourcenallokation.

Nach erfolgter Nutzenbewertung sieht das Gesetz eine Opt out-Option vor, so dass die Hersteller das Arzneimittel innerhalb von vier Wochen vom deutschen Markt nehmen können. Dies bedeutet, dass das Arzneimittel den deutschen Patienten nicht zur Verfügung steht bzw. von den Krankenkassen für ihre Versicherten re-importiert werden muss, wie es in einem der vier bislang vorliegenden Opt out-Fälle praktiziert wird.

Die mit der Einführung des AMOG verbundenen Erwartungen, so der Vortragende, haben sich bislang noch nicht in vollem Umfang realisiert. Die erzielten Rabatte fließen weniger stark, die Aufwendungen für die Dossier-Erstellung sind erheblich, neue Arzneimittel setzen sich nicht rascher durch als vorher – insgesamt gibt es noch viele Fragezeichen.

## **Versorgungsforschung: Wann? Was? Wie? Wer?**

Im Rahmen seines Vortrags gab Prof. Dr. Volker Amelung vom inav – privates Institut für angewandte Versorgungsforschung e. V., eine Zusammenfassung über die Versorgungsforschungssituation in Deutschland. Die in diesem Zusammenhang gestellten Fragen, so Herr Beckmann in seiner Anmoderation des Vortrages, seien passenderweise die gleichen wie beim Anruf in der Notrufzentrale: Wann, was, wie, wer... Doch am wichtigsten, erläuterte Prof. Amelung, sei die Frage nach dem Warum der Versorgungsforschung: In Koalitionsverhandlungen sei diese Diskussion regelmäßig hoch angesiedelt, über die Wichtigkeit herrsche Einigkeit. Schließlich gebe es noch sehr viel zu verstehen: gewisse Prozeduren werden in Deutschland um ein vielfaches häufiger durchgeführt als in Vergleichsländern, im Schnitt werden 19,2 Arztbesuche pro Patient und Jahr in Deutschland verzeichnet (in anderen EU-Ländern nur vier), Krankenhausbesuche dauern bei uns doppelt

solange wie woanders. Die Versorgungsforschung beschäftigt sich mit ökonomischen und qualitätsbezogenen Probleme im Gesundheitswesen und vereint Daten und Wissen über Versorgungssituation und innere Zusammenhänge in unserem Gesundheitssystem. Hierbei handelt es sich keineswegs um ein rein universitäres Thema, sondern sollte von allen Akteuren, Leistungserbringern, Krankenkassen, Industrien, etc. aktiv angegangen werden. Unterschiedliche Interessensgebiete, Ziele und Herangehensweisen der beteiligten Gremien und Gruppen, wie z. B. Medizinern, Statistikern, Sozialwissenschaftlern, Gesundheitsökonomie, Public Health und IT stellen dabei zugleich eine Herausforderung und eine Chance dar. Nur so könne die Komplexität der Gesundheitsversorgung abgebildet werden. Prof. Amelung schloss mit einem Fallbeispiel eines Schmerzzentrums, welches auf innovative Art und Weise Patienten anders als in der Regelversorgung behandelt. Es ist unabdingbar, die Abweichungen zielgruppenspezifisch zu analysieren und Veränderungen bezüglich der (Kosten-)Effektivität zu evaluieren.

### **Auf Wiedersehen**

Das 22. Symposium ist für den 21. November in München festgesetzt.