

# Verdächtige?... Die Üblichen!

Ein komprimierter Bericht über das 18. Symposium des Bundesverbands Medizinischer Auftragsinstitute e.V. (BVMA), am 19. November 2010 in München

Über ca. 320 Teilnehmer schweifte ein wohlwollender Blick der 1. Vorsitzenden des BVMA zur pünktlichen Eröffnung. „Wir haben jetzt seit Jahren eine ziemlich konstante Zahl an Interessenten“, sagte Dr. Dagmar Chase, „mit fast 60% Wiederholungstätern“. Und gleich vorweg sprach Chase das 20-jährige Jubiläum an. Es gäbe Überlegungen, dieses Jubiläum in zwei Jahren vielleicht in Berlin zu begehen?! Man möge sich doch mit diesem Gedanken befassen – in den Kaffeepausen selbstverständlich.

Sieben neue Mitglieder in den letzten beiden Jahren haben den Verband jetzt auf die runde Zahl von 30 Mitgliedern wachsen lassen. Eine durchaus stolze Zahl, bedenke man doch, dass sich jedes Mitglied alle drei Jahre auditieren lassen muss. Die Qualität der Veranstaltungen, wie dieses Symposium, werde zweifelsfrei auch durch die von der Bayerischen Landesärztekammer vergebenen acht CME Punkte unterstrichen, betonte Chase in ihrer Begrüßung. Ein bisschen die Trommeln pro domo schlagen ist rechtens.

Das Thema des 18. Symposiums lautete Arzneimittelentwicklung – Agenda 2010. Klingt irgendwie abgeschaut. Ist es auch, passt aber, sollte doch eine neue GCP Verordnung in diesem Jahr das Licht der Welt erblicken. Sollte, weil sie es nicht tat.

Die erste „übliche Verdächtige“ war dann auch gleich Frau Prof. Dr. Barbara Sickmüller vom BPI, die in gewohnt souveräner Weise einen aktuellen Überblick über die EU und ICH gab. Aus dem sogenannten Pharmaceutical Package sei der Bereich Pharmakovigilanz weitgehend verabschiedet, die Umsetzung werde dann mit der 16. AMG Novelle erfolgen. Mit dem PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) gibt es ein neues wissenschaftliches Komitee in der EMA zur Unterstützung von CHMP und CMD(h), unabhängig vom Zulassungsstatus. Meldungen sollen auch von Patienten direkt an die zuständigen Behörden erfolgen. Der Begriff der Nebenwirkung wurde neu definiert und umfasst jetzt auch Medikationsfehler und Überdosierungen, die damit meldepflichtig werden. Die Eudravigilanz Datenbank soll zur einzigen Annahmestelle ausgebaut werden; das ist allerdings schon lange Thema. Die angedachte Black Box in der Packungsbeilage – eine Zusammenfassung „wesentlicher“ Eigenschaften des Medikaments - habe sich Gott sei Dank nicht durchsetzen lassen, betonte Sickmüller. Die NISS – Non Interventional Safety Study – ist wieder aufgetaucht und soll die AWB ablösen. Alter Wein in neuen Schläuchen? Das PRAC spielt für die NISS eine wesentliche Rolle, denn das PRAC genehmigt, beobachtet, wertet und verwirft eine NISS. In der späteren Diskussion wurde die Frage aufgeworfen, was denn in einer NISS oder AWB geprüft werden solle, und dass die PASS

Dr. Michael Th. Kris

(Post Authorization Safety Study) entweder in den Bereich Klinische Prüfung oder aber in den Bereich NISS gesteckt werden kann. Schwerpunkt muss die Safety sein, sonst ist es eben eine PAS oder NIS. Das PRAC soll im europäischen Webportal veröffentlichen, wann dieses Portal jedoch kommen werde, sei nach wie vor ungewiss, so Sickmüller, andere Portale existierten schon seit 10 Jahren. Da hat man doch auch gleich noch einen neuen Begriff zu verstehen: ENCePP – European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance. Eine Idee der EMA, seit Ende Januar 2010 als Version 1.0 im Netz. PAES – die post authorization efficacy study – kann auch nachträglich von der Behörde gefordert werden. Laut Sickmüller ist jedoch noch abzuwarten, ob und gegebenenfalls in welchem Umfang eine Koordination zwischen den Zulassungsbehörden und den Health Technology Assessments (HTA)-Behörden angestrebt werde. Auch das Thema pädiatrische Klinische Prüfungen streifte Sickmüller. Die EudraCT in der Version für pädiatrische Studien ist nach wie vor eher ein Gespenst, der Abschluss der Programmierarbeiten werde von der EMA veröffentlicht, wann stehe allerdings in den Sternen. Auch die Erweiterung hinsichtlich der Studienergebnisse der in EudraCT gespeicherten klinischen Studien sei noch nicht verfügbar und so werden wir leider einmal mehr parallele nationale Lösungen bekommen – siehe AMNOG, bedauerte Sickmüller.

Das AMNOG (Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz) regelt bereits die Veröffentlichung von Studien und Studienergebnissen, bemerkte die Vorsitzende Dagmar Chase, aber eben erst nach der Zulassung.

Richtig, meinte Prof. Burkhard Sträter, ein weiterer der üblichen „Verdächtigen“ auf BVMA Symposien und gerade erst aus Bonn eingeflogen. Aus seiner Sicht ergäbe sich aber das eigentliche Problem im Detaillierungsgrad der zu veröffentlichten Daten (z. B. auf Molekülebene) vor der Zulassung in der EudraCT. Es sei doch verlockend, dort nachzulesen, vor welche Bäume der Mitbewerber bereits gelaufen sei, meinte Sträter.

Änderung der EU-Richtlinie zur klinischen Prüfung? Fehlanzeige. Es gibt die Arbeitsgruppe (Clinical Trials Facilitation Group, CTFG) der EU Heads of Medicines Agencies (HMA), die seit Beginn 2009 und in der 2. Fassung seit März 2010 an einem freiwilligen Harmonisierungsversuch zur Genehmigung klinischer Prüfungen (VHP) in Europa unter der Federführung des PEI arbeitet. Von bisher 40 Anträgen seitens der Industrie wurden 33 positiv und einer negativ beschieden. Vier laufen noch, zwei wurden vor Einreichen des notwendigen Dossiers zurückgenommen.

Fazit: Viele Komitees und Arbeitsgruppen, das Wunder von Brüssel, einheitliche europäische Regelungen für Klinische Prüfungen, läßt auf sich warten. Und Fragen gab es deshalb keine, alle hatten verstanden und alle spendeten Beifall.

Die Thematik Arzneimittel und Medizinprodukt mit eventuellen Überschneidungen auch in der Entwicklung sind mittlerweile insbesondere seit dem neuen Medizinproduktegesetz (MPG) und den nachfolgenden Ausführungsbestimmungen und Verordnungen zum breiten Diskussionsfeld geworden. Diesem Themenkreis widmeten sich Dr. Erhard Anhalt vom B.A.H. und Dr. Ulrich Granzer, Granzer Regulatory Consulting & Services.

Arzneimittel (AM) und Medizinprodukte (MP) besitzen beide medizinische Zweckbestimmungen, unterscheiden sich aber durch die Art und Weise, wie sie diese erreichen. Während AM in der Regel auf pharmakologische, immunologische oder metabolische Weise in Form einzelner Wirkstoffmoleküle oder –Ionen auf molekularer Ebene wirken, tun dies MP überwiegend mechanisch, physikalisch, chemisch oder physiko-chemisch und in der Regel als Gesamtprodukt, ausgenommen stoffliche Produkte. Ist also die Hauptwirkweise weder pharmakologisch noch immunologisch noch metabolisch, handelt es sich um ein MP, sonst fast immer um ein AM. Die Krux liegt im Wörtchen „fast“, z. B. bei stofflichen MP, die Anhalt dann als „arzneimittelnahe“ bezeichnete. Granzer seinerseits betonte, dass solche von Anhalt als arzneimittelnahe bezeichnete Produkte von der FDA durchaus auch als Kombinationsprodukte erkannt werden – drug devices, biological devices oder sogar drug-device-biologic product. Jedoch stünde auch hier die erwähnte Hauptwirkung im Vordergrund bei einer Bewertung durch die FDA.

„Der Begriff ‚Pharmakologische Wirkung‘ ist weder im Medizinprodukterecht noch im Arzneimittelrecht gesetzlich definiert“, bedauerte Anhalt. Am Beispiel eines Fluoridierungsgels, aufgetragen als Lack auf den Zahnschmelz zur Karies Prophylaxe, erläuterte Anhalt die Schwierigkeit, Wissenschaft zu „kanalisieren“, wie es für die Behörde oder den Gesetzgeber aber notwendig ist.

Zahnschmelz besteht aus sehr kleinen Kristallen, die säurelöslich sind. Plaquebakterien produzieren Milchsäure. Bei der Fluoridierung wird vereinfacht gesagt durch eine physiko-chemische Reaktion eine OH-Gruppe im Zahnschmelzkristall durch Fluor ersetzt. Diese Kristalle sind dann weniger säureempfindlich. Das fluoridhaltige Gel wäre demnach ein MP, weil es eine physiko-chemische Wirkweise hat.

Das LG Düsseldorf aber urteilte, dass es sich um einen chemisch -pharmakologischen, nicht um einen physikalischen Prozess handle, weil sich der Zahnschmelz aus Ameloblasten bilde, die zwar nach dem 8. Lebensjahr nicht mehr vorhanden seien, der Zahnschmelz aber trotzdem ein zelluläres Produkt sei. Das Fluoridierungsgel sei also ein Arzneimittel.

Das OVG NRW hingegen kam in seinem Urteil vom 19. Mai 2010 zu der Erkenntnis, dass es sich bei diesem Gel um ein Medizinprodukt handle. Dieses funktioniere zwar typischerweise auf physikalischem Weg, was aber eine chemisch-pharmakologische Wirkweise nicht ausschließe. Eine weite Auslegung für pharmakologisch sei unangemessen, so das OVG, denn damit würden alle, auch physikalische, Wechselwirkungen im oder am Körper zu pharmakologischen Wirkweisen. Das OVG hob auf die Definition in der MEDDEV (2.1/3 Kapitel A2.1.1, rev. Fassung von 2009) ab, also auf die Rezeptor-Theorie der pharmakologischen Wirkweise. Da der Zahnschmelz aber keine Rezeptoren besitze, handle es sich um ein MP. Eine metabolische Wirkung verneinte das OVG ebenfalls, da der Metabolismus der Plaque-Bakterien nur minimal beeinflusst sei, ergo neben der physiko-chemischen Hauptwirkung des Produktes Fluoridierungsgel auch keine metabolische Wirkunterstützung vorliege, was zu einem Medizinprodukt der Klasse III führen müsste.

Ein weiteres Beispiel war Macrogol – ein Abführmittel – das unter Bindung von Wassermolekülen die Stuhlmenge vergrößere, was letztlich durch Reiz der Dehnungsrezeptoren in der Darmwand zur Kontraktion des Darms und damit zum Absetzen von Stuhl führe. Ein treffliches Beispiel, sich zu streiten.

Der BGH urteilte zu Macrogol am 10. Dezember 2009 wie folgt:

Die Hauptwirkung ist die einer Reinigung, d. h. Entleerung des Darmes. Die Wirkung wird erreicht durch einen osmotischen Vorgang. Die bestimmungsgemäße Hauptwirkung von Macrogol werde daher weder pharmakologisch, metabolisch noch immunologisch erreicht, sondern über die Osmose auf einem physikalischen Weg. Macrogol ist daher ein MP.

Ebenso vermintes Terrain betritt, wer ein Kombinationsarzneimittel entwickeln wolle. Während die FDA Kombinationen zwischen AM und MP – auch als Borderline Produkte erkennbar – durchaus akzeptiere, verweigert sich Europa bislang. Schwierig wird laut Granzer die Begründung für die Sinnhaftigkeit einer Kombination. Allein die Quantifizierung von Nebenwirkungen, schwerwiegenden Nebenwirkungen oder auch der Wirksamkeit mache schon Probleme, referierte Granzer. Eine Bakteriämie bei HIV sei relativ einfach zu quantifizieren, eine Major Depression bei psychischen Störungen wäre kaum mehr zu quantifizieren, weshalb bekanntlich die Mehrzahl von Phase III Studien in der Psychiatrie grundsätzlich einen negativen Ausgang hätten, wurde in der Diskussion vor der Kaffeepause hierzu recht treffend bemerkt.

Während laut Granzer Kombinationen als First-Line-Therapie in Europa kaum durchsetzbar sind, akzeptiere die FDA diese Vorgehensweise häufig. Im Hinblick auf die klinische Entwicklung müssen sowohl in den USA als auch in Europa heute alle Dosis-Wirkungsbeziehungen aller geplanten und möglichen Einzeldosen in einem Factorial Design nachgewiesen werden, was unter Umständen bereits in der Phase IIa zu 10-15.000 Patienten in klinischen Studien führt. Während aber Europa dann therapeutische Langzeitstudien mit den Dosierungen aus dem vorangegangenen Factorial Design fordert, sind solche in den USA nicht erforderlich. Auch akzeptieren die USA Compliance und Wirksamkeit als Begründung für ein Kombinationsprodukt. USA und Europa sind also keineswegs harmonisiert, so Granzer, und er empfahl unter anderem die Kombinations-Richtlinie genau zu studieren und in jedem Fall wissenschaftlichen Rat vor dem Aufsetzen eines Entwicklungsprogramms einzuholen.

Unter dem emotionalen Titel „Vulnerable Subjects“ ging es in der zweiten Hälfte des Vormittags um Arzneimittelstudien mit Kindern und nicht einwilligungsfähigen Patienten. Frau Dr. Birka Lehmann vom BfArM beleuchtete das Thema aus Sicht der Behörde, Frau Dr. Petra Knupfer aus dem Blickwinkel der Ethikkommission und Prof. Burkhard Sträter würzte in gewohnter Weise.

Nach Lehmann betreibt die Behörde bereits ihre eigene Rechtsauslegung des Begriffs „Neues Arzneimittel“ in Artikel 7. Neu sei „noch nicht in der EU“...Jede der fünf verschiedenen Altersgruppen sei eine neue Indikation, so Lehmann. Das Pädiatrische Prüfkonzept (PIP) sei für jede Zulassung nach Artikel 7 und 8 notwendig, sei die Kernmaßnahme der EU-Verordnung. Das Paediatric Committee (PDCO) kann der Zurückstellung einer Entwicklung für Kinder aus bestimmten Gründen zustimmen, das aber befreie nicht von der Vorlage eines Antrags und eines PIP. Sehr häufig seien Einzelfallentscheidungen, wenn es um die Unterscheidung Krankheit versus Zustand (Indication versus Condition) gehe. Bei Kinderstudien gäbe es aus Sicht der EK neben einem Individualnutzen bei Therapiestudien eventuell auch einen Gruppennutzen, der begrenzt als Fremdnutzen betrachtet werden könne, was dann Plazebo-kontrollierte Studien erlaube, so Knupfer. Minderjährige müssen ab dem 12. Lebensjahr eine Einverständniserklärung

unterschreiben, neben einer solchen von den Eltern. Dem Gesetz nach (§ 40, Abs.1-4, AMG bzw. § 20, Abs 1-4 MPG dürfen Studien an Kindern nur dann durchgeführt werden, wenn Erkenntnisse bei Erwachsenen nicht ausreichen. Bei dem heute gängigen Off-Label-Use von Therapeutika und Produkten stellt sich nach Sträter bereits die Frage, ob man da nicht schon in einer klinischen Studie sei?! Auch die Einwilligungserklärung selbst birgt rechtliche Fallstricke: Immer beide Elternteile, und wenn sich diese trennen während einer laufenden Studie, dann muss ein Nachweis des bestehenden Sorgerechts gebracht werden, falls ein Elternteil die Zustimmung zurücknimmt. Die Aufklärung Minderjähriger sollte von einem im Umgang mit Minderjährigen erfahrenen Prüfer durchgeführt werden und dem Alter und der geistigen Reife angepasst sein. Ablehnen kann der/die Minderjährige auch. Darüber findet man in den Ausführungen der EK nichts, leider aber kam einmal mehr die Forderung nach Lokalanästhesie der Punktionsstelle mit einer der üblichen Cremes – eine Forderung, die weitab von der Praxis – und auch vom Wohle des Kindes ist, wie jeder praktisch tätige Kinderarzt bestätigt.

Kinderstudien müssen begründet werden, betonte Knupfer. Die Belastung und das Risiko müssen genau beschrieben und minimiert, präzise Abbruchkriterien festgelegt sein. Darin waren sich alle drei Vortragenden einig. Sträter pointierte: Intervention bedeutet Risiko und auch der Umkehrschluss gilt.

Zur Falle werden können die im PIP dargelegten Zeitachsen für die einzelnen Prüfvorhaben. Diese müssen ebenfalls vom PDCO akzeptiert werden. Die Nichteinhaltung dieser Zeitachsen – aus welchen Gründen auch immer – bedeute eine Modifikation des gesamten PIP mit allen Konsequenzen, gab Lehmann zu Bedenken.

Neben dem PIP gibt es die PUMA – Pediatric Use Marketing Authorization – das einen 10-jährigen Schutz für Daten und In-den-Verkehr-bringen für die bezugnehmende Kinderindikation und die entsprechende Darreichungsform bietet. Unter PUMA läuft seit 2010 jedoch nur ein einziges Projekt, das aber noch nicht abgeschlossen ist. Unter PIP sind bis dato 1.339 Konzepte eingereicht, 393 davon abgeschlossen und 331 zurückgezogen. Von den knapp 400 abgeschlossenen PIP Verfahren wurde ein Drittel genehmigt, in mehr als 40% erfolgte eine Freistellung. Die restlichen 30% verteilen sich auf grundsätzlich abgelehnte Anträge bzw. abgelehnte Freistellungen und Modifizierungen.

Da gerade in der Pädiatrie, wie schon erwähnt der Off-Label-Use an der Tagesordnung ist, sind Investigator Initiated Trials (IITs) in der Pädiatrie verlockend, aber laut Sträter eine Hochrisikozone. Zu unterscheiden sei der Therapieversuch – im Rahmen der ärztlichen Therapiefreiheit im Einzelfall – die klinische Prüfung zum Erkenntnisgewinn über den Einzelfall hinaus und beide von der Beobachtungsstudie zur Dokumentation der Anwendung zugelassener Arzneimittel und Produkte. Sträters Ausführungen beleuchteten wie so oft sein Steckenpferd, das Zusammenspiel Prüfer-Sponsor-Staatsanwalt, was insbesondere bei IITs dünnes Eis bedeutet. Die EU wagte hier einen Vorstoß mit der sogenannten NCCT, der Non Commercial Clinical Trial. Wie Privatdozent Dr. Thomas Sudhop jedoch einwarf, ist die Draft Guideline für diesen Studientyp, der zwar eine Unterstützung, nicht aber eine Beteiligung der Industrie im Rahmen einer IIT vorsah, „gestorben“.

Unter „vulnerable Subjects“ fallen schließlich auch nicht-einwilligungsfähige Erwachsene. Einwilligung kann durch gesetzliche Vertreter oder Bevollmächtigte gegeben werden. Ist eine Einwilligung wegen einer Notfallsituation nicht möglich, darf der Patient auch ohne diese in

die Studie aufgenommen werden, meinte Knufler. Das ist die ethische Seite der Medaille – die juristische fragt dann nach der Haftung und den Haftungsansprüchen des Patienten. Mit dem behandelnden Arzt hat der Patient in diesem Fall – anders als in der Praxis oder im KH – keinen Vertrag und somit keine Ersatzansprüche. Gegen den Sponsor jedoch hätte er wegen der Schutzwürdigkeit Ansprüche, gegen die CRO, die vielleicht mit im Spiel ist, rückwirkend ebenfalls, weil er sich auf deren Kompetenz verlassen muss.

Nach dem Mittagessen hatten dann Dr. Ferdinand Hundt, Sanofi-Aventis, Deutschland, und Dr. Thorsten Ruppert vom vfa die undankbare Aufgabe, die postprandiale Müdigkeit zu kompensieren. Da das Thema die „Empfehlungen der Bundesärztekammer zur Bewertung und Qualifikation von Prüfern und die Geeignetheit von Prüfstellen durch Ethikkommissionen“ unter die Lupe nahm, was alle Anwesenden betraf, blieb die Müdigkeit draußen. Zusammengefasst sagte Hundt, dass man auf Empfehlungen, die nicht geregelt sind, verzichten könne. Wir haben Musterberufsordnungen für Ärzte, die im Prinzip bereits alles regeln, das solle ausreichend sein, meinte Hundt. Alle Beteiligten, ob Sponsoren, EKs, Bundesoberbehörden, sollten gemeinsam praktikable Empfehlungen erarbeiten. Ein solcher Ansatz könnte in der bewährten Struktur der Konsultationsgruppe „Klinische Prüfungen von Arzneimitteln“, des Arbeitskreises Medizinischer Ethikkommissionen, der Behörden und der Verbände verfolgt werden. Prof. Dr. Ignaz Wessler von der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz nahm sich speziell des Themas „Prüferqualifikation“ an. Die ärztliche Betreuung von Studienpatienten sei eine besondere Situation und weiche stark ab von der Routinebetreuung. Die rechtlichen Rahmenbedingungen zur Qualifikation seien eindeutig (Richtlinie 2005/28/EG, AMG, GCP-V, ICH E6). Summa summarum seien die EKs verpflichtet, eine angemessene Beurteilung der Eignung/Qualifikation von beantragten Prüfern vorzunehmen, meinte Wessler. Die Praxis lehrt uns aber leider, dass der Begriff „angemessen“ höchst dehnbar und Auslegungssache ist.

Die häufigsten Beobachtungen bei Inspektionen von Prüfzentren – neudeutsch jetzt „Findings“ genannt- betreffen laut Pharmazieoberrat Manfred Nachtrab von der Regierung von Oberbayern Handhabung, Lieferung, unqualifiziertes Lagern, mangelhaftes Monitoring der Lagerungsbedingungen und schlecht dokumentierte Distribution der Prüfprodukte. Gabriele Schwarz aus dem BfArM schilderte ihre Erfahrung aus gemeinsamen GCP Inspektionen mit der FDA. Dabei handelt es sich um eine FDA-EMA Initiative ohne gegenseitige rechtlich bindende Anerkennung. Während von der FDA ein Inspektor ausgesandt wird, stelle die EMA mindestens zwei Inspektoren. Die Grundidee sei, eine gemeinsame Vertrauensbasis zu schaffen und redundante Inspektionen zu vermeiden. Auch bleiben solche „Joint Inspections“ in Zukunft auf Sponsoren beschränkt, weil das logistisch sinnvoll sei und einzelne Prüfzentren erfahrungsgemäß eher weniger relevante Probleme zeigten, meinte Schwarz. Bis dato seien drei gemeinsame Inspektionen je bei Sponsoren und Prüfzentren und eine bei einer CRO durchgeführt worden. Daneben würden auch sogenannte „Observational Inspections“ gemacht, in welchen eine Behörde durch Entsenden eines Vertreters die Arbeit der anderen Behörde beobachte, vielleicht vergleichbar mit der Entsendung unabhängiger Wahlbeobachter. Inspektionen dieses Typs haben bis Ende September 2010 drei stattgefunden, ein Beobachter der FDA jeweils bei einer Sponsor und einer CRO Inspektion in Europa, ein Beobachter der EMA bei einer Inspektion eines Prüfzentrums in Schweden. Daneben habe es Telefonkonferenzen, Austausch von Dokumenten und drei persönliche Treffen zwischen der FDA und der EMA gegeben. Die Arbeitsweise unterscheide sich in einigen Punkten deutlich; so lege die EMA im Rahmen des zentralen Zulassungsverfahrens den Schwerpunkt auf Systemprozeduren, die FDA habe

eher die Begutachtung der Datengenerierung im Rahmen des Zulassungsantrags im Fokus. Die FDA prüft Daten bezogen, die EMA eher Prozess-orientiert. EMA Inspektoren kommunizieren ihre Belange in der Abschlussbesprechung und beschreiben und kategorisieren Findings im Prüfbericht. FDA Inspektoren listen alle Abweichungen von den Regularien (FDA Form 483). Abweichungen von den FDA Guidelines gelangen nicht auf Form 483, da Guidelines von der FDA nicht einforderbar sind. Die Befunde werden gelegentlich diskutiert, in jedem Fall dann im Befundbericht aufgeführt. Schwarz meinte, diese Initiative sei ein sinnvoller Schritt im Zeitalter globaler klinischer Prüfungen. Es habe sich gezeigt, dass ethische und wissenschaftliche Standards ziemlich einheitlich seien. Jedoch seien Vorgehen und regulatorische Rahmenbedingungen bei den Inspektionen doch noch recht unterschiedlich.

Nach so viel Information aus dem Nähkästchen natürlicher Gegenspieler von Sponsoren, Prüfern und Auftragsforschungsinstituten wurde zur Kaffeetheke geläutet, wobei im kleinen Kreis die Dinge ganz offensichtlich weiter hinterfragt wurden.

Dr. Isabel Büttel vom PEI traf so auf eine koffein-erfrischte Zuhörerschaft mit ihren Ausführungen zu „Advanced Therapies“. Diese umfassen Gentherapeutika, Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte. Das zentrale Rechtsdokument ist die EG Verordnung Nr. 1394/2007, in Deutschland gültig seit dem 30. Dezember 2008. Danach sind geltende Rechtsprinzipien, u. a. auch das hier obligatorische zentrale Zulassungsverfahren, auch für diese neuartigen Produkte anzuwenden. Die Definition eines Gentherapeutikums wurde mit der Richtlinie 2009/120/EG klar formuliert. Es muss einen Wirkstoff mit einer rekombinanten Nukleinsäure enthalten oder daraus bestehen. Zelltherapeutika – im Behördendeutsch somatische Zelltherapeutika genannt, was redundant ist, da Soma die Zelle ist – sind Zellen oder Gewebe, die substanziiell bearbeitet wurden. Zellen sind hier auch Blutzellen, wie z.B. T-Lymphozyten für die adoptive Immuntherapie. Als Drittes fallen unter ATMPs biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte wie autologer Knorpelersatz oder die Stammzelltherapie zur Herzregeneration. Für alles ist das Committee for Advanced Therapies (CAT) zuständig. Hier ist die Expertise versammelt. Das CAT bewertet eingereichtes wissenschaftliches Datenmaterial, zertifiziert, jedoch ausschließlich Qualität und Präklinik, klassifiziert und assistiert bei der Entwicklung von Guidelines und PIP und bietet Briefing Meetings mit Firmen, die in der Entwicklung solcher ATMPs tätig sind. Büttel wies ausdrücklich darauf hin, dass das Zertifikat keine Daten ersetzen könne/solle und auch keine bindende Wirkung für zukünftige Entscheidungen habe.

Die Herausforderung des letzten Symposiumsbeitrags zum Thema BfArM/PEI Empfehlungen zu AWBs und Compassionate Use hatte Privatdozent Dr. Thomas Sudhop vom BfArM, der diese schon qua personam mit einem leisen Lächeln schlichtweg „übersah“. Sudhop, gewichtiges Urgestein, widmete sich einmal mehr der Differenzierung zwischen AWB, nicht-interventioneller Studie (NIS), Post-Authorization Studie (PAS), Post-Authorization Safety Studie (PASS) und Klinischer Prüfung. Die gemeinsamen Empfehlungen des BfArM und PEI vom 7. Juli 2010 ersetzen die Bekanntmachung aus dem Jahre 1998. Sudhop ging auch ins Detail für die AWB, fasste die wesentlichen Anforderungen wie Beobachtungs- und Auswertungsplan zusammen und wies darauf hin, dass die Kompetenz für AWBs jetzt in Abteilung 7 des BfArM versammelt sei. Dokumente wie Finanzvereinbarungen und Prüferlisten wolle man nicht. Fragebögen, die früher nicht erlaubt waren in einer AWB, können jetzt Bestandteil sein, wenn die Inhalte dem Erfragten in der täglichen Praxis entspreche (z. B. Schmerzfragebögen). Werden Daten pseudonymisiert (also nicht anonymisiert), müssen Patienten auch in einer AWB ihr Einverständnis erteilen. Strittiger

Dr. Michael Th. Kris

Punkt - wie immer - ist die Bezahlung. Eine solche darf ausschließlich für die Dokumentation erfolgen und sollte in der Höhe den entsprechenden Ziffern in der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) angepasst sein – dort steht nur leider nichts dazu.

Ein weiteres heißes Eisen ist der sogenannte Compassionate Use, der nur mit in Deutschland nicht zugelassenen Produkten erfolgen kann. AMG und AMHV sehen nur Regelungen für den Verkehr im Rahmen von Härtefallprogrammen (nach der EG-Verordnung 726/2004), also für Gruppen von Patienten, nicht aber für die Anwendung durch Ärzte vor. Die namentliche Versorgung eines Patienten im Sinne eines Heilversuchs ist hier nicht geregelt.

Der Prüfarzt allein kann nicht die verantwortliche Person sein, die den Antrag stellt. Eine klinische Prüfung oder ein laufendes Zulassungsverfahren sind Grundvoraussetzungen für die Genehmigung eines Compassionate Use (kostenlose Abgabe eines noch nicht zugelassenen Produktes, in der Regel zu Weiterbehandlung nach Abschluss der Teilnahme in einer klinischen Prüfung). Die Genehmigung gilt immer für ein Jahr mit der Option auf Verlängerung. Es besteht die Pflicht zu Veröffentlichung im Register seitens des BfArM. Im Prinzip bestehen bei Compassionate Use ähnliche Regeln wie für die Durchführung einer klinischen Studie, zumindest was die Schnittstelle zur Bundesoberbehörde betrifft (bestätigte Anzeige!). Die Sponsoren sehen es häufig als erlaubtes Marketing. Beim BfArM gibt es zurzeit drei laufende Anträge, drei Anträge wurden abschlägig beschieden.

Die Agenda 2010 hat wieder gezeigt, dass Behörden einen langen Atem haben und dass neue Namen – NIS, PAS, PASS für alte Studienarten – AWB und klinische Prüfung – nur bedeuten, dass man diese ins Vokabular aufnehmen muss, inhaltlich aber nichts Wesentliches hinzukommt.

Dr. Dagmar Chase zeigte sich rundum zufrieden mit diesem 18. Symposium des BVMA – die Frage nach dem Ort für die Jubiläumsveranstaltung wurde noch nicht geklärt, dazu wurden die Teilnehmer jedoch im Bewertungsbogen befragt. Als Berichterstatter kann man nur sagen: Nicht der Weg ist das Ziel – das Ziel sind viele weitere spannende Veranstaltungen wie diese. Und noch eines soll hier erwähnt werden: Der Umfang, mit dem die einzelnen Beiträge zusammengefasst wurden, ist subjektiv. Eine 1:1 Wiedergabe würde jeden Bericht sprengen. Wer alles minutiös serviert bekommen möchte, dem sei empfohlen, das nächste BVMA Symposium zu besuchen. Es lohnt sich.

Und nicht zuletzt zieht der Berichterstatter seinen imaginären Hut vor der Organisation dieser Veranstaltung. Perfekt wäre untertrieben.

Dr. Michael Th. Kris

Clinical Research & Development

SWAT Specialist