

# Arzneimittelentwicklung von A-Z – von der Antragstellung bis zum Zusatznutzen, Teil 1

Ein feuilletonistischer Bericht über das 19. Symposium des Bundesverbands Medizinischer Auftragsinstitute e.V. (BVMA) am 25. November 2011 in München, der Gesagtes neutral und korrekt wiedergibt, aber manchmal auch aus eigener Sicht wertet.



Der Titel hätte auch lauten können: Arzneimittelentwicklung von **A-Z** : von **A**bwarten bis **Z**audern. Das jedenfalls ist der Eindruck, der sich aufdrängt. Zwei rote Fäden – einer wäre wohl zu einfach gewesen – zogen sich durch die Veranstaltung: Der eine ist das Datenmaterial, das elektronisch erfasst, verarbeitet, übermittelt und archiviert wird. Das klingt auf den ersten Blick faszinierend vereinfachend, ist es wohl aber nicht. Der andere, nicht weniger bedeutsam, nicht weniger aktuell, ist: Berichte, Berichte, Berichte – einer immer breiteren Öffentlichkeit zugänglich gemacht, jedenfalls, wenn es nach den Wünschen der Behörden geht.

Über fast 300 Köpfe im Auditorium lächelte Dr. Dagmar Chase, die Schirmherrin dieser Veranstaltung und 1. Vorsitzende des Bundesverbandes Medizinischer Auftragsinstitute. Es sei heute die 19. Veranstaltung, nicht klein die Zahl, aber eben auch weder rund noch halbrund, also kein so richtiger Grund zum Feiern. Das kommende, das 20. Symposium, das werde dann ein ungewöhnliches und erwartungsgemäß wieder in München stattfinden. Genaues könne oder wolle sie jetzt nicht verraten, nur so viel: Man wird am 23. November 2012 tagen und dies mit einer außergewöhnlichen Vorabendveranstaltung einläuten.

Der Verband habe jetzt 33 Mitglieder und die in angenehmer Umgebung zur Aufnahme und in dreijährigem Rhythmus zu wiederholenden Audits seien auch ein guter Werbeträger, sagte Chase. Firmen würden vermehrt anfragen, ob eine CRO Mitglied im Verband sei.

Wegen unvorhergesehenen Ereignissen müsse man aber heute leider das komplette Programm umstellen. Das führe unter anderem dazu, dass Prof. Sträter jetzt zwischen die Bundesoberbehörde, den Gemeinsamen Bundesausschuss und die Industrie, vertreten durch einen Big Player, die Bayer AG, „gequetscht“ werde. Aber sie sei sich sicher, Sträter würde sich da richtig wohl fühlen. Zuletzt wurde auch darauf hingewiesen, dass es für die anwesenden Ärzte 8 Punkte für Continuous Medical Education (CME) bei der Bayerischen Landesärztekammer gäbe.

Wie auch schon in den vergangenen Jahren eröffnete ein Urgestein dieser Veranstaltungsreihe, Frau Prof. Dr. Barbara Sickmüller vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI), den Vortragsreigen. Ihr Thema nicht unbedingt bei **A** wie Antragstellung beginnend, aber doch bei **E** wie **EU** und **ICH**, ein **Überblick zum aktuellen Stand**.

Im Bereich Pharmakovigilanz (PV) bemüht sich die EU um Harmonisierung (Richtlinie 2010/84/EU vom 15. Dezember 2010 sowie Verordnung (EU) Nr. 1235/2010 vom 15. Dezember 2010). An der Umsetzung in nationales Recht wird EU-weit gearbeitet. In Deutschland wartet man aber auch auf die vorgeschaltete AMG-Novelle, die leider immer noch im Diskussionsstadium ist.

Fest stünde allerdings, dass in diese Novelle auch die in Arbeit befindliche Europäische Fälschungsrichtlinie 2001/65/EU zum Thema Arzneimittelfälschung aufgenommen werde. Letztere nähmen stark zu und es sei bedenklich, dass 60% der gefälschten Arzneimittel (AM) keinerlei und fast 35% entweder einen falschen oder zu wenig Wirkstoff enthielten. Über Details zu dieser Richtlinie diskutiert man noch, quasi verabschiedet ist der Aufbau einer Datenbank, die die Transparenz in der Lieferkette garantieren soll und wohl alle Vertriebspartner einschließlich Arzneimittel-Broker enthalten wird. Fest steht auch, dass es zwei Sicherheitsmerkmale geben soll, einen Barcode mit individueller randomisierter Seriennummer, Produkt- und Chargennummer sowie Verfallsdatum und ein Antimanipulationsmerkmal auf der Verpackung (Banderole?). Die deutschen Marktteilnehmer haben sich in Eigeninitiative zu einer Gruppierung namens securPharm zusammengeschlossen, deren Zweck die Erarbeitung eines Konzepts, die Errichtung von Verifizierungssystemen und die Unterstützung der EU-Kommission in Fragen der AM-Fälschung ist.

Die Bestimmungen zur PV (Direktive 2010/84/EU) werden wohl als verbindliche Regelungen zu einer Good Vigilance Practice (GVP) umgesetzt werden, die dann das bisherige Volume IXa ablösen soll. Die Inhalte sind mannigfaltig und umfangreich, wie immer unter dem inzwischen schon stark strapazierten Oberbegriff „Schutz der öffentlichen Gesundheit“. Sie zeigen leider auch Blüten wie: „Der Zulassungsinhaber soll das zu errichtende European Medicines Web-Portal (EMA-Webportal) **jeden Werktag** auf „Neues“ durchforsten“. Solches scheint klar formuliert zu sein, anderes wie z. B. die Inhalte des jedem Zulassungsantrag beizufügenden Risiko-Management-Plans, nicht. Hier fehlten laut Sickmüller klare Differenzierungen zwischen AM mit neuen und bekannten Wirkstoffen, Inhalt und Form, und Angaben, wann denn eine Routine-PV ausreichend sei. Neu ist auch, dass jetzt beim Periodic Safety Update Report (PSUR) verstärkt auf eine Nutzenbewertung abgehoben wird. Nicht endlose Datenlisten sollen übermittelt, sondern klare Aussagen gemacht werden, wie diese Daten zu werten seien. Das erscheint durchaus vernünftig.

Anders jedoch die Forderung, dass der PSUR vom Originalhersteller auch dann noch zu erstellen sei, wenn die Substanz bereits generisch auf dem Markt sei. Was, wenn der Originator sagt: „Keine nennenswerten Umsätze mehr, ich nehme das Produkt vom Markt?“ Muss er auch dann noch...? fragte Sickmüller.

Auch eine neue Safety-Leitlinie (CT-3) soll die bisherige Leitlinie aus dem Jahr 2006 ersetzen. Mit dieser

Leitlinie wird seitens der EU festgelegt, dass die Safety Berichterstattung im Rahmen Klinischer Prüfungen grundsätzlich den Regelungen für Klinische Prüfungen (Richtlinie 2001/20/EG) unterliegt, auch wenn das Prüfprodukt bereits zugelassen ist. Damit sollen in Zukunft Doppelmeldungen vermieden werden. Neu gefasst ist auch die Definition des Kausalzusammenhangs für Nebenwirkungen, der jetzt explizit (es gibt Anhaltspunkte ... die einen Kausalzusammenhang nahelegen) und nicht mehr wie früher implizit (ein Kausalzusammenhang kann nicht ausgeschlossen werden) ist. SUSAR-Meldungen müssen aus allen Zentren weltweit und aus allen Studien zur gleichen Substanz (gleicher Sponsor, auch eines Entwicklungspartners) an die Behörden der Mitgliedstaaten gemeldet werden, solange Patienten in Studien eingeschlossen sind (7.4.3.1).

Während PSUR für den Bereich zugelassene Arzneimittel gilt, ist der Development Safety Update Report (DSUR) im Bereich der klinischen Forschung anzuwenden. In der Diskussion entspann sich dann doch auch ein Dialog – Dialogpartner das zweite Urgestein, Prof. Sträter, Sträter Rechtsanwälte Bonn –, wie verbindlich diese DSUR Leitlinie wirklich ist. Die Rechtsverbindlichkeit der CT-3, die einen Verweis auf die DSUR-Leitlinie enthält, sei durch die Veröffentlichung im Europäischen Amtsblatt am 11. Juni 2011 gegeben, dennoch seien grundsätzlich nationale Vorgaben vorrangig, so Sickmüller. Die Bundesoberbehörden halten an der bisherigen GCP-Verordnung fest, da diese nationales Recht ist, die CT-3 jedoch nicht, warf Sträter mit einem Querverweis auf den leider verhinderten Vertreter des BfArM, Priv. Doz. Thomas Sudhop, ein. Der DSUR ersetzt den derzeitigen Annual Safety Report (ASR) und soll auch auf bereits laufende Studien angewandt werden.

Die Industrie, so Sickmüller, kritisiere, dass vor Änderungen in den EU-Anforderungen doch erst mal die Neufassung der entsprechenden, in Arbeit befindlichen, ICH-Leitlinie E2C (R2) abzuwarten sei. Auch ICH-Guidelines werden weiterentwickelt, insbesondere hinsichtlich der elektronischen Übermittlung von Daten, womit Sickmüller einen Querverweis auf den eingangs erwähnten zweiten roten Faden machte.

Dem auch im juristischen Sinne neuen Anhang IV der EU PV Direktive 2010/84/EU, der sich mit Protokollen, Abstracts und Abschlussberichten für angeordnete Sicherheitsstudien nach der Zulassung beschäftigt, fehlten hingegen wichtige Ansätze für Beobachtungsstudien und deren Differenzierung zu klinischen Prüfungen, nicht nur inhaltlich, sondern auch in der Terminologie. Auswirkungen auf andere nicht angeordnete nicht interventionelle Sicherheits-Studien (PASS) sind zu erwarten.

Ein besonders heißes Thema ist die in Absatz 1 Buchstabe I im Artikel 57 (2) der Verordnung (VO) (EG) 726/2004 genannte **öffentlich zugängliche Datenbank**, die derzeit im Aufbau ist. Hier hat die European Medicine Agency (EMA) mittels einer Legal Notice am 2. Juli 2011 große Teile dieses § 57 recht selbstherrlich ergänzt. Danach soll diese öffentlich zugängliche Datenbank – neben einer

Fülle anderer aufgeführter Detailanweisungen – z. B. auch **alle erforderlichen Herstellungsschritte für das Arzneimittel** oder gar **Name, Adresse und Kommunikationsdetails der für die PV qualifizierten Person (QPPV)** oder eine **detaillierte Beschreibung der Herstellungsschritte einschließlich aller kritischen Prozesse, Analysen und Spezifikationen** bis hin zur **Herstellungserlaubnis des Beauftragten für die Chargenfreigabe** abbilden. Wie soll sich das mit vertraulichen persönlichen und kommerziellen Daten vertragen, fragt Sickmüller? Im Übrigen sollte ja die EMA ihre Daten in diese Datenbank einpflegen. Jetzt aber habe die EMA die ganze Last klammheimlich dem pharmazeutischen Unternehmer aufgelast.

Am 22. März 2011 hat die EMA auf ihrem Webportal ihr eigenes öffentliches Verzeichnis klinischer Studien online gestellt. Es ist Bestandteil des Projektes EudraPharm der EU, einer Datenbank für alle Human- und Veterinärarzneimittel, zugelassen in der EU und im EWR. 15.947 Studien – bisher noch ohne Studienergebnisse und 2.024 Studien mit Kindern/Jugendlichen, hier bereits mit Ergebnissen, sind dort bis heute eingetragen. Das Webportal selbst soll unter anderem Mitglieder von Gremien, Ergebnisse zu Meetings zur PV, Angaben zu Risiko Management Plänen und Ergebnisse aus zusätzlich angeordneter Überwachung nebst Terminen und Hinweisen bereitstellen.

Über die Zulassungsaktivitäten der EMA, also der zentralen Zulassung neuer Arzneimittel, war Sickmüller erstaunt, dass sich neue Substanzen und Generika mengenmäßig in etwa die Waage halten, obwohl doch dieses Verfahren eigentlich neuen Substanzen zugedacht war.

Zuletzt stellte Sickmüller das EMA Projekt European Network of Centers for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP) vor. Es soll Expertise bündeln, eine öffentliche Datenbank vorhalten und gebührenfrei sein. Gebührenfrei? Wie soll das gehen, fragt sich der Berichterstatter?

Seit Übernahme der EU-Direktive 2007/47/EEC in nationales Recht im Zuge der Neuordnung des Medizinproduktgesetzes (MPG) und den daraus resultierenden Verordnungen werden die Anforderungen an klinisches Datenmaterial zwischen Medizinprodukt und Arzneimittel immer ähnlicher. Hintergrund kann auch sein, dass es immer mehr Medizinprodukte gibt, die eine Kombination mit einem Arzneimittel darstellen. Während Hersteller von Medizinprodukten der Klasse III und Implantaten (Hüftgelenke, Schrittmacher, Stents, künstliche Gefäße) solches eher mit Gelassenheit sehen, tun sich kleinere Hersteller oder Hersteller von Produkten der niedrigeren Klassifizierung (Beispiel chirurgische Haltehaken, Skalpelle) teilweise recht schwer, die neuen Anforderungen, insbesondere die Erarbeitung der geforderten klinischen Bewertung, zu erfüllen. Dr. Stefan Menzl, Leiter Internationale Zulassung bei Abbott Medical Optics, legte klar und verständlich dar, wie eine solche klinische Bewertung zu erstellen sei. Grundsätzlich gibt es drei Wege, den Weg über die Literatur, den Weg über eine klinische Prüfung

oder die Kombination von beidem. An ein solches Gutachten werden hohe Anforderungen gestellt, was schon damit beginne, z.B. in der Literatur ein „vergleichbares“ Medizinprodukt zu finden. Anhand der eigenen Produktpalette (Intraokularlinsen) warf er Fragen auf wie: vergleichbar im Anwendungsbereich? vergleichbar im Material? vergleichbar in der Art des Lösungsansatzes? vergleichbar im Risiko?

Was immer wieder unterschätzt werde, meint Menzl, sei der Nachweis der Qualifizierung sowohl des Datenmaterials als auch der Personen, die an der Datensammlung beteiligt sind. Klinische Studien müssen seit Inkrafttreten des neuen MPG (21. März 2010) ausnahmslos explizit genehmigt werden. Schon die Kosten für die Begutachtung durch Ethikkommissionen seien für kleinere Marktteilnehmer keineswegs leicht zu schultern. Wichtig schien ihm auch darauf hinzuweisen, dass sich der Einreicher beim BfArM auf die geforderten Dokumente beschränken, diese aber ordentlich beschriften solle. Vorauseilender Gehorsam sei zu vermeiden. Kontinuierliche Nachbearbeitung und Dokumentation – für die pharmazeutische Industrie längst Gewohnheit – sei auch Neuland für viele MedizinproduktHersteller. Fazit: Mehr klinische Prüfungen, mehr Zulassungen, mehr behördlicher Aufwand, alles wie gehabt.

In der Mitte zwischen Arzneimittel und Medizinprodukt steht auch die Strahlenschutzverordnung (StrlSchV) bzw. die Röntgenverordnung (RöV). Über Änderungen in den Genehmigungsverfahren referierte Dr. Matthias Habeck vom Bundesamt für Strahlenschutz. Anders als in der klinischen Prüfung kennt die StrlSchV einen gesunden und einen kranken Probanden. Bei Anträgen zur Genehmigung sei zwischen einer Anwendung in der Heilkunde (rechtfertigende Indikation) und einer solchen in der medizinischen Forschung (Genehmigung) zu differenzieren. Interessant hier die wörtliche Formulierung von Habeck: „In der Forschung ersetzt die Genehmigung die Indikation...“.

Da Antragsteller vielfach solches nicht klar definieren können, bietet die Deutsche Röntgengesellschaft (DRG) eine unabhängige, unverbindliche und kostenfreie Beratung. Aus dem Expertengremium könne man sogar die Berater frei wählen, falls Bedenken hinsichtlich Befangenheit bestünden. Die früher geltenden Anwendungsbeschränkungen > 10 mSv (Milli Sievert) Dosis pro 10 Jahre, > 20 mSv absolute Dosis, und ein Alter > 50 Jahre gälten mit der neuen Verordnung nur noch für gesunde Probanden. Heute gäbe es ein vereinfachtes Genehmigungsverfahren nach § 24 Abs. 2 StrlSchV (Begleitdiagnostik) und ein ausführliches Verfahren nach § 24 Abs. 1 StrlSchV (Anwendungen, die selbst Gegenstand der Evaluation sind oder sonstige begleitdiagnostische Anwendungen). Anwendungen, die in Art und Häufigkeit dem medizinischen Standard entsprechen, unterliegen in der Regel dem vereinfachten, alle anderen dem ausführlichen Genehmigungsverfahren. Formblätter für alle Anträge gäbe es auch, fein säuberlich normiert und sortiert nach Art der Anwendung und Zahl der Prüfzentren, auf der Homepage oder auch auf Anfrage.

Wesentlicher Bestandteil der Genehmigung sei immer auch das Qualitätsurteil einer Ethikkommission zum Vorliegen eines zwingenden Bedürfnisses im Sinne des § 24 Abs. 1 der StrlSchV. Frau Dr. Ursula Schlichtiger, MedPace Medical Consulting München, entlockte diese Feststellung von Habeck die Frage, ob denn den Ethikkommissionen auch bewusst sei, welche Art Stellungnahme von ihnen verlangt werde. Ihre persönliche Erfahrung aus der jüngsten Vergangenheit jedenfalls ließe nicht darauf schließen.

Im Übrigen haben bei einer multizentrischen Prüfung alle beteiligten Ärzte den Antrag auf Genehmigung zu unterschreiben, nicht nur der Leiter der klinischen Prüfung, da die rechtfertigende Indikation immer an den einzelnen Prüfarzt gebunden sei. Natürlich reicht an einem Zentrum, das mehrere Prüfarzte hat, die alleinige Unterschrift des Hauptprüfers. Und die Frage nach der Dauer eines Genehmigungsverfahrens beantwortete Habeck mit „drei Monate ... müsse man doch gut abwägen und beurteilen“. Aber man sei bemüht, die Verfahren zu beschleunigen. Als Berichterstatter und selber Arzt hat man Verständnis für solche Zeitabläufe, stellen sich doch mögliche Strahlenschäden nach bildgebender Diagnostik auch erst nach 30 Jahren oder so ein. Warum also Hektik verbreiten.

Verlassen wir „eImaging“, die elektronische Bildgebung, und kehren wir zurück zu eSource, eCRF und eArchiving, einem der beiden roten Fäden in diesem Symposium. Dr. Markus Wallstein von der ADAMAS Consulting, Konstanz, Biologe und IT-Spezialist, lüftete in seinem Vortrag ein wenig den Schleier der elektronischen Datenwelt. Es ist ein bunter Strauß noch ungeklärter Dinge in dieser Nebelwelt der elektronischen Datenerhebung, -erfassung- und -archivierung. Zwei Kernprobleme sieht Wallstein: zum einen die Flut nicht validierter Erfassungssysteme, besonders bei den Prüfarzten (Praxissoftware), und zum anderen der nach wie vor fröhliche Urständ feiernde Ansatz, Papierformate 1:1 in elektronische Formate zu übertragen. Die behördlichen Anforderungen von EMA, FDA und nationalen Behörden zur Erfassung und zum Austausch elektronischer Daten seien umfangreich, nach wie vor inhomogen und noch weit weg von einer Harmonisierung. Wallstein vertritt die Auffassung, dass nur eine unabhängige Instanz als Host für Daten die Anforderungen erfüllen könne. Steht z. B. die Datenbank einer mittels eCRF durchgeführten Studie beim Sponsor, ist dies nicht rechtens, weil ein „Prüfer“ dann nicht mehr Herr seiner eigenen Daten sei, er keine Möglichkeit habe, sich über Veränderungen im System zu informieren, er nicht jederzeit auf seine eigenen Daten zugreifen könne und es wohl unmöglich für ihn sei, der FDA-Anforderung Genüge zu leisten, für das verantwortlich zu zeichnen, was in die Datenbank einfließe. Wallstein sieht aber auch Probleme, wenn Auftragsforschungsinstitute eigenes eCRF-Management anbieten, z. B. in der erforderlichen Validierung. Im Rahmen der Diskussion bestätigte Frau Gabriele Schwarz vom BfArM, dass man bereits eine eigene interdisziplinäre Arbeitsgruppe gebildet habe, um Wege zu finden, eArchiving behördlich zu inspizieren. Eine Veröf-

fentlichung der Diskussionsergebnisse dieser Arbeitsgruppe sei demnächst zu erwarten. Nun sind die Sorgen der Behördeninspektoren nicht notwendigerweise die Sorgen der Industrie, dennoch scheint der Vorschlag Wallsteins, ein unabhängiges eRecording aufzubauen, auf dem sich der einzelne Prüfarzt Platz mieten könne, um seine eigene elektronische Datenerfassung (in der Behandlung seiner Patienten) zu lagern, jedenfalls nachdenkenswert. Aufgabe der unabhängigen Institution – die sehr wohl auch eine Firma sein kann – ist dann, die rechtlichen und behördlichen Auflagen zu erfüllen. Leider sei Praxissoftware heute von unendlich vielen Anbietern am Markt und wohl kaum eine sei validiert und damit gesetzeskonform für eine direkte Einbindung in eSourcing, eCRF und eArchiving.

Frau Schwarz argumentierte weiter, dass Europa den FDA Anforderungen hinsichtlich eCRF nicht folgen werde. Die USA habe da wohl ein anderes Verständnis von vertraulichen Daten als wir Europäer. Gegen eine in die Diskussion geworfene „elektronische Kopie“ des eCRFs z. B. beim Prüfarzt, war auch Dr. Norbert Benda, Chefstatistiker beim BfArM in Bonn. Und in Wallsteins Idee der unabhängigen Institution sah er das Gespenst „Cloud Computing“. Wer solle da die Infrastrukturen validieren, bei Servern, die heute hier und morgen dort stünden.

Auch über die Dauer und den Ort der Archivierung sowohl von elektronischen als auch von Papierdaten wurde diskutiert. Rechtsanwalt Sträter löste den gordischen Knoten unterschiedlicher Bestimmungen und Auffassungen lapidar: Aufbewahrung so lange wie Arzneimittel/Produkt im Markt, Ort der Aufbewahrung sei klar in der Good Manufacturing Practice Verordnung (GMP-V) geregelt.

**Über Befunde und Follow-up nach GCP-Inspektionen, über das AMNOG, den G-BA, über die Grenzen der Bindungswirkung der Zulassung für den § 35a SGV und über Efficacy versus Effectiveness berichtet Teil 2 in der kommenden Ausgabe.**



**DR. MICHAEL TH. KRIS, MD**  
 Clinical Research & Development  
 SWAT Specialist  
 Tel.: +49 89 29160902  
 E-Mail: dr.kris@sc-gmbh.de