Risk-based Clinical Research: Schaffen wir das?

Bericht über das 24. Symposium des Bundesverbands Medizinischer Auftragsinstitute (BVMA) e.V. am 25. November 2016 in München

Dr. Katja Neuer, MLM Medical Labs GmbH, Mönchengladbach und Ute Engel, emovis GmbH, Berlin

Wie auch in den vergangenen Jahren wurde die Veranstaltung durch Frau Dr. Dagmar Chase eröffnet. Es folgte ein kurzer Überblick über die Interaktionen des vom BVMA mitgegründeten europäischen CRO-Verbandes EUCROF mit der europäischen Arzneimittelbehörde EMA. Frau Chase berichtete außerdem über die bisherigen EUCROF Konferenzen in Brüssel, Paris und Prag, die allesamt ein qualitativ hochwertiges Programm boten und an Fahrt aufnehmen.

Frau Chase freute sich, für 2017 das 25. BVMA Symposium ankündigen zu können (24. November). Die Feier wird am Vorabend des Jubiläumssymposiums im Deutschen Museum in München in der Abteilung Pharmazie und im gegenüberliegenden Ehrensaal einen gebührenden Rahmen finden.

Regulatorisches

Das diesjährige Symposium startete mit einem regulatorischen Überblick, insbesondere zu Medizinprodukten (Medical Devices) und dem Entwurf eines neuen Strahlenschutzgesetzes, gefolgt von der EU-Verordnung zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln und dem daraus resultierenden 4. AMG Änderungsgesetz, dem deutschen Pilotverfahren zur Antragsstellung einer klinischen Prüfung sowie einem Vortrag zum geplanten EU-Portal. Der Nachmittag war dem Tagesthema Risk-based Clinical Research sowie Themen rund um die Zulassung gewidmet.

EU und ICH: Überblick über den aktuellen Stand

In der ersten regulatorischen Präsentation gab Frau Prof. Dr. Barbara Sickmüller vom BPI (Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.) einen Überblick über den aktuellen Stand von EU und ICH. Sie griff Themen wie die Extrapolation von vorhandenen Daten für den Arzneimitteleinsatz an Kindern, die Revision der ICH Leitlinie Paediatric Population E11, das Addendum zur ICH GCP-Leitlinie E6, den Entwurf der EU Medical Device Regulation (MDR) sowie einige weitere Punkte auf.

Das Draft Reflection Paper der EMA zur Extrapolation von Daten für die Kinder-Arzneimittelentwicklung basiert auf 4 Elementen: Extrapolation Concept, Extrapolation Plan, Confirmation & Extrapolation und schließlich Mitigating Uncertainty and Risk. Dieses Papier versucht den spezifischen Erkenntnis-Bedarf in der Pädiatrie

abzudecken, ohne unnötige klinische Prüfungen an Kindern vornehmen zu müssen. Für neue Wirkstoffe sind jedoch grundsätzlich klinische Prüfungen mit Kindern erforderlich, es sei denn, es erfolge eine Freistellung durch den Pädiatrieausschuss der EMA (PDCO).

Vom Entwurf der ersten Revision der ICH Guideline zu klinischen Prüfungen in pädiatrischen Populationen (ICH E11 (R1)), die noch bis zum 13. April 2017 zur Kommentierung offensteht, berichtete Frau Sickmüller im weiteren Verlauf.

ICH E6 GCP wurde bereits vor 20 Jahren implementiert und ist auch heute noch in großen Teilen aktuell, weshalb die Guideline lediglich ergänzt (Addendum) und nicht komplett neugestaltet wird. Die Ergänzung, so Frau Sickmüller, stellt die Anpassung an neue Technologien dar und propagiert das Konzept des risikobasierten Ansatzes im Qualitätsmanagement klinischer Prüfungen.

Des Weiteren ging Frau Sickmüller auf die Entwürfe der Medizinprodukte Regularien MDR und MEDDEV ein. Nach ihrer Einschätzung sei die MDR nicht wirklich hilfreich, abenteuerlich schwer zu lesen und mit Hinweisen auf alles Mögliche versehen, allein 16 Anhänge mit 152 Seiten, wohingegen die MEDDEV auf insgesamt nur 65 Seiten eine sehr ausführliche und mit Praxisbeispielen hinterlegte Leitlinie darstelle.

Von EUnetHTA (European Network for Health Technology Assessment) wusste Frau Sickmüller einen Zuwachs von mittlerweile 79 Organisationen aus 29 Ländern zu berichten, welche unter dem Namen „EUnetHTA Joint Action 3“ im Oktober 2016 ein erstes Treffen aller Partner-Organisationen zur Stärkung der Zusammenarbeit durchführten.

Zum Schluss Ihres Vortrags berichtete Frau Sickmüller noch kurz vom Reflection Paper der EMA zur Pharmakovigilanz bei Off-Label Use, welches klar zwischen Off-Label Use mit Nebenwirkung (With Harm) und ohne Nebenwirkung (With No Harm) unterscheidet. In diesem Zusammenhang ging sie auf Medikationsfehler und deren Abgrenzung zu Off-Label Use, Überdosierung, Fehlgebrauch und Missbrauch ein. Sie schloss ihren Vortrag mit den Worten, dass es wichtig und richtig sei, die Arzneimittelsicherheit nachhaltig zu verbessern, und appellierte an alle Stakeholder ihren Beitrag hierzu zu leisten.

EU-Medical Devices Regulation – verschärfte Anforderungen an klinische Bewertung und klinische Prüfung

Frau Dr. Angela Graf vom BAH (Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V.) stellte in Ihrem Vortrag die verschärften Anforderungen an die klinische Bewertung und klinische Prüfung im Rahmen der EU-Medical Devices Regulation vor. Frau Graf ging auf das Verfahren zur europäischen Gesetzgebung ein, das bereits seit vier Jahren in der Bearbeitung ist. Auch sie moniert den Umfang des Werkes mit insgesamt über 350 Seiten. Wesentliche Neuerungen sind die Änderung der bestehenden Richtlinie in eine verbindliche und in jedem EU Mitgliedsstaat unmittelbar geltende Verordnung, mit dem Ziel, das Regulierungskonzept zu stärken. Frau Graf führte hier als Beispiel für

erhöhten Regulierungsbedarf den Skandal um die Brustimplantate an. Im Weiteren ging Frau Graf auf die in der Verordnung neu aufgenommene Definition der klinischen Bewertung ein, die im Gegensatz zur „alten“ Rechtslage den „Äquivalenzapproach“ deutlich beschränkt und bei der neben Sicherheit und Leistung vor allem auch der klinische Nutzen des Medizinprodukts überprüft werden muss. In Zukunft werden für Klasse III Produkte klinische Studien die Regel sein. Ausgenommen hiervon sind verschiedene implantierbare Produkte, deren Anforderungen in der Verordnung ganz klar geregelt sind und die in jedem Fall die Ausnahme darstellen sollen.

Die Verabschiedung des Gesetzes ist für das zweite Quartal 2017 geplant.

Die Revision der im Juni 2016 veröffentlichen MEDDEV Leitlinie nehme vieles bereits vorweg, berichtete Frau Graf, wie zum Beispiel die Definition der klinischen Prüfung, Grundsätze und Merkmale nicht- kommerzieller bzw. akademischer Studien sowie den Begriff des Sponsors.

Als Fazit und Ausblick fasste Frau Graf zusammen, dass sich vor allen Dingen die klinische Bewertung der Medizinprodukte erheblich verschärfen wird, dass der „Äquivalenzapproach“ an erhebliche Voraussetzungen geknüpft sein wird, und dass insgesamt die Regelungen auf ein europäisches Niveau gehoben werden.

Dauerproblem Strahlenschutz – Lösung in Sicht?

In seinem Vortrag ging Herr Dr. Thorsten Ruppert vom VFA (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.) auf die Problemlage des Strahlenschutzes bei der klinischen Prüfung in Deutschland und die Auswirkung der geltenden Regelungen auf den Forschungsstandort Deutschland ein. Das Problem sei die Strahlenschutzgenehmigung im Rahmen von klinischen Prüfungen, die von den übrigen Regelungen komplett abgekoppelt ist und keinen verbindlichen Genehmigungszeiträumen unterliegt. In 2015 dauerte eine Genehmigung zwischen 2 und 163 Tagen. Immerhin sei eine deutliche Verbesserung zu 2014 zu verzeichnen. Ein vereinfachtes BfS (Bundesamt für Strahlenschutz)-Verfahren kann jedoch immer noch bis zu einem Jahr dauern, berichtete Herr Ruppert, und ist damit für den Sponsor einer klinischen Prüfung nach wie vor völlig unkalkulierbar. Für das Vollverfahren seien die Zeiträume noch erheblich länger.

Die gesonderte BfS-Genehmigung sei ein deutscher Sonderweg und ergebe einen ganz klaren Wettbewerbsnachteil bei der Durchführung klinischer Prüfungen im Vergleich zu anderen europäischen Ländern, die den Strahlenschutz in das „normale“ Genehmigungsverfahren einbauen und damit eine Verlängerung des Genehmigungszeitraumes vermeiden. Herr Ruppert gab zu Bedenken, dass nicht nur die Sponsoren in Mitleidenschaft gezogen werden, sondern auch die Patienten, denen durch die Teilnahme an klinischen Prüfungen eine Chance auf eine neue Therapie gegeben werde. Herr Ruppert schätzte ab, dass mit einer vernünftigen Regelung ca. 15 – 20% mehr klinische Prüfungen in Deutschland stattfinden könnten.

Vom BMUB wurde im Oktober 2016 ein Gesetzesentwurf vorgelegt, der Besserung versprechen sollte. Herr Ruppert begrüßte das Erstellen einer neuen Regelung durchaus, merkte aber verschiedene Punkte, wie z.B. keine Möglichkeit der Mängelbeseitigung im laufenden Verfahren, die unterschiedliche Taktung des Anzeigeverfahrens zur EU Clinical Trials Regulation, spezifische Anforderungen an die Ethik-Kommissionen und vom AMG abweichende Aufklärungspflichten, als noch nicht ausgereift an.

Als Forderung zur Erhaltung des Forschungsstandorts Deutschland fasste Herr Ruppert zusammen, dass die bestehenden Probleme ohne klare und verlässliche gesetzliche Fristen für die zusätzliche Genehmigung in Deutschland nicht gelöst werden und dass das Anzeigeverfahren beim BfS zwingend an die EU-Verordnung zu klinischen Prüfungen angepasst werden muss.

EU-Verordnung für klinische Prüfungen 536/2014

Neue nationale Durchführungsregelungen zur Verordnung (EU) Nr. 536/2014

Die Durchführungsregelungen zur EU Verordnung Nr. 536/2014 – im 4. Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften (4. AMG-ÄndG) in der 2. Lesung des Deutschen Bundestages gerade erst am 11.11.2016 beschlossen, stellte Herr Dr. Lars Christoph Nickel vom BMG vor.

Kernstück dieses Dokuments ist das Genehmigungsverfahren, welches als dezentrales Verfahren einen berichterstattenden Mitgliedstaat (rMS) fordert. Die Antragstellung auf Genehmigung einer klinischen Prüfung umfasst zwei Teile: Teil I (Europäischer Teil im Zuständigkeitsbereich der zuständigen Bundesoberbehörde (BOB) und zuständigen Ethik-Kommission (EK)), und Teil II (Nationaler Teil im alleinigen Zuständigkeitsbereich der Ethik-Kommission), der sich mit patientenbezogenen Belangen, wie Einwilligung nach Aufklärung, Rekrutierung, Datenschutz, etc. befasst. Unter anderem werden im AMG die Zuständigkeiten zwischen BOB und EK klar beschrieben.

Die Entscheidung über die Genehmigung der klinischen Prüfung obliegt alleine der BOB. Beim Ausstellen des Endbescheids handelt es sich um einen Verwaltungsakt mit einem einzigen Gebührenbescheid. Neu ist die Registrierungspflicht für EKs, die nach einem Geschäftsverteilungsplan zum Einsatz kommen. Die Anforderungen an die EKs werden im AMG klar dargestellt. In einer Verfahrensordnung regelt die Bundesregierung mit Zustimmung des Bundesrates das Verfahren über die Zusammenarbeit zwischen BOB und der zuständigen EK.

Im Weiteren ging Herr Nickel auf die gruppennützige klinische Prüfung mit nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen ein, die eine eigenständige Verfügung des Patienten im Vorfeld sowie eine verpflichtende ärztliche Aufklärung fordert.

Weitere nationale Schutzregelungen stellen z.B. die Beschränkung der klinischen Prüfung auf Personen dar, die nicht auf gerichtliche oder behördliche Anordnung in

einer Anstalt untergebracht sind. Cluster-Prüfungen werden in Deutschland nicht möglich sein, obwohl laut EU Verordnung möglich.

Als voraussichtliches Inkrafttreten des 4. AMG-ÄndG gab Herr Nickel Januar 2017 an, wobei weite Teile an die Anwendbarkeit der EU-Verordnung geknüpft sind, voraussichtlich im 2. Halbjahr 2018.

Erfahrungen aus dem Pilotprojekt von Bundesoberbehörden und Ethik-Kommissionen

Herr PD Dr. Thomas Sudhop vom BfArM stellte die Erfahrungen der vergangenen zehn Monate hinsichtlich der bisher im Rahmen des Pilotprojekts eingereichten Anträge vor. Insgesamt wurden vierzehn Anträge bearbeitet und in zwölf Verfahren sämtliche Fristen eingehalten. Der Beteiligungsgrad am Pilotprojekt der Ethik-Kommissionen war mit 62% sehr hoch und die Zusammenarbeit aller Verfahrensbeteiligten wurde von Herrn Sudhop als sehr gut bewertet. Alle tatsächlich eingereichten Anträge wurden genehmigt und die Verfahrensfrist konnte – gemessen an den vorgegebenen Fristen - um bis zu fünfzehn Tage unterschritten werden. Nur bei zwei Verfahren trafen die nach Mängelbescheid geforderten Unterlagen statt am Tag zwölf erst am Tag dreizehn ein, wobei die Fristüberschreitung im Minutenbereich lag. Zusammenfassend zog Herr Sudhop das Fazit, dass Deutschland für das neue Verfahren gut gerüstet sei, wenngleich die Beteiligung am Pilotprojekt von Sponsorenseite noch zurückhaltend ist und bisher nur eine BOB am Pilotprojekt beteiligt war.

An die Sicht der BOB zum Pilotprojekt schloss Herr Prof. Dr. Joerg Hasford, IBE LMU München, mit der Einschätzung des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen (AMEK) an die Diskussion an. Es haben sich bereits 31 EKs zur Teilnahme am Pilotprojekt registrieren lassen. Seit Januar 2015 wurden von Seiten des BfArM und AMEK intensive Vorbereitungen zum Start des Piloten am 01.10.2015 getroffen. Seit März 2015 fanden bereits 24 Video-/Telekonferenzen zwischen EKs und BfArM im ca. 4-wöchigen Rhythmus statt. Das erste Verfahren startete im Dezember 2015.

Herr Hasford stellte im Detail die einzelnen beteiligten 31 EKs und deren Verteilung in Deutschland vor.

Das Pilotprojekt eigne sich hervorragend, um sich in die in der EU-Verordnung 536/2014 vorgegebenen Bewertungsprozesse einzuüben, so die Zwischenbilanz von Herrn Hasford. Auch er schloss seinen Vortrag mit der Zuversicht, dass Deutschland auf die EU-Verordnung gut vorbereitet sei.

Die Sicht der Industrie zum Pilotprojekt wurde von Herrn Dr. Alexander Kainz von Novartis Pharma vorgestellt. Nach seiner Einschätzung nehmen sowohl die BOB als auch die EKs das Pilotprojekt sehr ernst, was sich in den sehr schnellen Bearbeitungszeiten widerspiegelt. Den Zeitverlauf der Antragsstellung illustrierte Herr Kainz an einer onkologischen Studie, die nach 44 Tagen, im Gegensatz zu ca. 90 Tagen ohne Pilotprojekt, genehmigt wurde. Er schätzte die Pilotphase als sehr schnell

ein, erwartet aber später längere Bearbeitungszeiträume innerhalb der vorgegebenen Fristen.

Auch Herr Kainz kommt zum Fazit, dass Deutschland durch die gute Zusammenarbeit von BfArM und den EKs als Prüfungsstandort gut gerüstet sei. Die Frist von 12 Tagen (inklusive Feiertage und Wochenende) zur Beseitigung inhaltlicher Mängel stellt jedoch eine für alle Seiten sehr große Herausforderung dar. Der Fristen-Ablauf beginnt mit dem Eingang des Antrags bei der zuständigen BOB. Zeiten für das Hochladen der Daten sind mit einzuberechnen, um Minutenüberschreitungen der Fristen zu vermeiden.

EU Portal and Database – Implementierungsstatus und User Acceptance Testing

Im letzten Beitrag des Vormittags berichtete Herr Dr. Ludwig Baumann von SynteractHCR Deutschland GmbH über den Stand des EU Portals. Ca. 6 Monate vor Anwendung der EU-Verordnung muss das Datenportal seine Funktion aufgenommen haben, was nach bisherigen Planungen im März 2018 der Fall sein sollte. Bisher wurden drei Abnahmetests durch den Endnutzer (User Acceptance Testing, UAT) durchgeführt, die vierte Runde soll im Dezember 2016 starten. Herr Baumann berichtete von den ersten drei Runden.

Im ersten Schritt (UAT 1), der in einem sehr frühen Stadium erfolgte, sollte die grundsätzliche Funktionalität des Systems mit 457 Testern sowohl von staatlichen Organisationen als auch von Sponsoren und CROs geprüft werden. Das Ergebnis dieser ersten Runde war, das es noch große Lücken bei grundlegenden Funktionalitäten gab, entweder da sie noch nicht vorhanden waren oder aber nicht funktionierten, wie z.B. Drop-down Menüs, falsche Länderabkürzungen, fehlende Datenspeicherung, unklare Felder, fehlendes Feedback über erfolgte Speicherung u.ä.

An der zweiten Runde (UAT 2), bei der der Fokus auf das Hochladen von Dokumenten gelegt wurde, nahmen fast 500 Tester teil und es waren erheblich mehr Funktionalitäten zum Testen vorbereitet. Es tauchten aber immer noch recht viele Fehler auf. Das System wurde als nicht sehr benutzerfreundlich eingestuft und die Tester wünschten sich mehr Hilfestellungen bei der Bearbeitung.

Am dritten, im Oktober 2016 abgeschlossenen Test (UAT 3), nahmen 562 Tester teil und prüften die abgestellten Fehler und Verbesserungen. Es gab immer noch Unzulänglichkeiten, wie z.B. die fehlerhafte Benennung von Dokumenten nach dem Hochladen oder keine Möglichkeit Organisationen außerhalb der EU zu generieren. Insgesamt zeigte das System jedoch schon deutliche Verbesserungen, die Forderung nach Benutzerfreundlichkeit und Hilfestellung blieb jedoch bestehen.

Zusammenfassend hielt Herr Baumann fest, dass sich das Portal immer noch in einem sehr frühen Entwicklungsstadium befindet, der Fortschritt aber von der ersten zur dritten Testrunde hinsichtlich der Funktionalität und der Organisation der Testrunden

deutlich sichtbar ist. In der im Dezember 2016 geplanten 4. Testrunde steht die Definition der Zugriffsrechte im Fokus.

Risk-based Clinical Research (RbCR)

In seiner einleitenden Moderation stellte Herr Dr. Burkhard Deuß (ClinAssess GmbH) die wichtigsten Ergebnisse einer vom BVMA initiierten CRA (Clinical Research Associates) – Umfrage zum Thema „Risk-based Monitoring (RBM)“ vor:

- CRAs sehen die Gefahr schlechterer Kommunikation mit den Prüfzentren
- (Serious) Adverse Events könnten übersehen werden
- Insgesamt hat sich die Erfahrung im Umgang mit RBM im Vergleich zur ersten Umfrage vor zwei Jahren nicht wesentlich verändert, d.h. es herrscht weiterhin Skepsis gegenüber diesem Monitoring Ansatz.

Risk based CR aus Sicht des Sponsors

Herr Dr. Claus Göbel von der Roche Pharma AG stellte die steigenden Anforderungen an die Arzneimittelentwicklung und die daraus in den letzten Jahren resultierenden Veränderungen im Design klinischer Prüfungen dar. Quality by Design und RBM funktionieren nur im Zusammenspiel wobei Prüf-und Monitoring Plan Schlüsseldokumente sind. Eine laufende Überprüfung der Risiken und entsprechende Anpassung des Risikomanagements sind unerlässlich. Der Referent informiert über die fast finalisierte neue Fassung der ICH Guideline Q9. Monitoring ist eine cross-funktionale Aufgabe und soll durch Anpassung von SDV (Source Data Verification) und SDR (Source Data Review) an die Risiken optimiert werden. Göbel verweist auf die TransCelerate Organisation und deren Initiativen und nutzbaren Tools.

RbCR: Sicht des Prüfers und der Site

Frau Dr. Jutta Beier ist Geschäftsführerin des insaf - Respiratory Research Institute in Wiesbaden. RBM funktioniert nur in der Zusammenarbeit zwischen Prüfzentrum und Sponsor. Sie kritisiert, dass die Zentren nicht vor den Vertragsverhandlungen über den wirklichen Arbeitsaufwand und die Art des Monitorings informiert werden. Im start-up Prozess wäre eine einzige Ansprechperson ideal. Subjektive Parameter in den Bewertungstools für die Qualität der Prüfzentren führen nicht selten zu Fehleinschätzungen, sodass ein Zentrum evtl. für eine neue Studie nicht genommen wird, jedoch gar nicht weiß warum. Die Referentin plädiert dafür, dass die Prüfer von Anfang an bei der Erstellung des Prüfplans involviert werden sollten, weil dies zu einer höheren Qualität der Studien führen würde. Wäre dem Zentrum der Monitorplan bekannt, könnte man viel besser am gleichen Strang ziehen. Zusammenfassend sieht sie große Chancen für die Umsetzung von RbCR durch Transparenz der

CRO/Sponsor-Abläufe für die Zentren, adäquate Bezahlung des Mehraufwandes und eine Balance zwischen on-site und off-site Monitoring.

Risk-based CR from the regulator's perspective

Frau Gabriele Schwarz vom BfArM geht der Frage nach, worauf eine Behörde bei der Inspektion achten würde. Wichtig sei, wie der Begriff „risikobasiert" angewendet wird und welche Risiken gemeint sind. Die Glaubwürdigkeit der Daten und die Patientensicherheit, Patientenrechte und Datenschutz müssen gewährleistet sein und durch zielgerichtete Endpunkte und Studienprozeduren im Prüfplan abgebildet werden. Die Risiken für die Patientensicherheit liegen vornehmlich im Produkt selbst bzw. in den Studienprozeduren während das Risiko hinsichtlich Datenintegrität im Prüf-Design und im Qualitätsmanagement liegt. Die wissenschaftliche Rationale für RbCR im Vergleich zur klassischen Vorgehensweise kann bei der Inspektion auf dem Prüfstand stehen. Evtl. nicht berichtete AEs oder SAEs bzw. das Berichten in anderen Zeitlimits müssen sehr gut begründet sein. Bei Studien mit Entwicklungsprodukten sei es keine gute Idee an den Safety Prozessen zu schrauben. Sollte ausschließlich ein zentrales Monitoring geplant sein, muss eine geeignete Rationale auf der Basis statistischer Annahmen hinsichtlich der Event-Häufigkeit vorliegen. Fazit: Das Risiko beim zentralen Monitoring besteht darin, dass man nur Berichte, die auf CRF Daten basieren, sieht. In den Quelldaten können aber weitere wichtige Daten dokumentiert sein, die dem zentralen Monitoring ggf. entgehen.

Rund um die Zulassung

Kettenprotokolle von der Phase I bis zur Zulassung?

Der zweite Teil der Nachmittagssitzung wird von Herrn Prof. Dr. Joerg Hasford eröffnet. Er weist darauf hin, dass die kommenden Ausführungen seiner persönlichen Auffassung entsprechen und nicht zwingend der des Arbeitskreises Med. Ethik-Kommissionen in Deutschland. Prof. Hasford stellt die lange Zeitschiene der traditionellen Medikamentenentwicklung dar und geht daraufhin auf neuere Trial Designs ein, die vorwiegend für Studien im onkologischen Bereich bzw. in seltenen Erkrankungen entwickelt wurden. Der Referent erklärt den Begriff „Kettenprotokolle" und bringt sie in Zusammenhang mit Begriffen wie „Seamless Drug Development", „Master Protocol", „Plattform Trial", „Bucket oder Basket Trial" und schließlich „Umbrella Trial" – allesamt sog. Adaptive Designs (AD). Seiner Meinung nach ist die Idealvorstellung, durch AD früher mit der Entwicklung fertig zu sein, selten erfüllbar. ADs müssen prospektiv spezifiziert sein, dürfen ausschließlich auf zuverlässigen verblindeten Zwischenauswertungen beruhen und erhöhen ggf. das Risiko für einen Bias. Die Methoden sind z.T. gut und ansprechend, aber planerisch und logistisch sehr aufwändig und noch zu jung um eine qualifizierte Aussage zu treffen.

Adaptive Pathways (AP) / Adaptive Licensing

Herr Dr. Ulrich Granzer vertieft das Thema mit der Frage „Was können APs für die Patienten und die Pharmazeutische Industrie bieten?“. Er stellt ein Pilotprojekt der EMA mit zwei Studien vor, deren Ziel es ist, die möglichen Arzneimittelentwicklungspfade besser zu nutzen. Laut Granzer machen das die Arzneimittelentwickler schon. Seiner Meinung nach soll etwas formalisiert werden, was bei der Arzneimittelzulassung ohnehin schon vorhanden ist. Die Idee der EMA ist, dass Adaptive Pathways, also die frühe Zulassung für eine erste Indikation mit daran anschließender Adaption der Zulassung (Adaptive Licensing) insgesamt schneller zur Zulassung für die gesamte Ziel-Population führen könnte. Zusammenfassend ist das ein interessanter Ansatz, aber nicht wirklich neu. Auch hier gilt, dass ein hoher planerischer und organisatorischer Aufwand erschwerend wirkt.

Nichtinterventionelle Studien-NIS Aktuelle und zukünftige Situation

Herr PD Dr. Thomas Sudhop (BfArM) beendet auch in diesem Jahr die Vortragsreihe des Symposiums. Gleich zu Beginn gibt er bekannt, dass er immer noch keine Bekanntmachung der Bundesoberbehörden mitgebringen konnte. Es gab andere Prioritäten. Er erinnert an die im AMG vorhanden Definitionen zur klinischen Prüfung bzw. zu NIS. Die rechtliche Situation in Deutschland sei so, dass fast jede NIS auch die Bedingungen einer klinischen Prüfung erfüllt (hinsichtlich Sicherheit/Verträglichkeit bzw. Wirksamkeit zu überzeugen) und damit automatisch klinische Prüfungen sind, sobald ein Kriterium der NIS Definition verletzt ist. Die NIS Kriterien werden häufig verletzt, sei es hinsichtlich epidemiologischer Methodik, ärztlicher Praxis und/oder der Anwendung innerhalb der Zulassungsbedingungen. Diese Verletzungen haben u.U. rechtliche Folgen. Im europäischen Kontext heißt das, dass das BfArM keinen Ermessensspielraum bzgl. der NIS Definition im AMG hat. Als Aussicht auf die zukünftige Situation erläutert Sudhop, dass die Verordnung (EU) 536/2014 zwar 2014 in Kraft getreten sei, aber noch nicht anwendbar ist. In dieser Verordnung wird die NIS neu definiert und erweitert den Spielraum. Derzeit bleibt also nur abzuwarten bis das EU-Portal und die Datenbank funktionieren, denn erst dann wird die EU Verordnung wirksam und die entsprechenden Teile des 4. AMG Änderungsgesetz treten in Kraft.

Frau Dr. Chase beendet das Symposium mit großem Dank an alle Teilnehmer und Referenten.