

Klinische Forschung im europäischen Wandel: Patients first!

Bericht über das 25. Symposium des Bundesverbands Medizinischer Auftragsinstitute (BVMA) e.V. am 24. November 2017 in München

Dr. Katja Neuer, MLM Medical Labs GmbH, Mönchengladbach und

Annette Angenendt, MLM Medical Labs GmbH, Mönchengladbach

Die Jubiläumsveranstaltung zum 25. Symposium des BVMA punktete mit einer Vielzahl von Highlights. Am Vortag des Symposiums lud der Verband seine Mitglieder ins Westin Grand Hotel München zu zwei spannenden Vorträgen von Prof. Ulrich Walter, Inhaber des Lehrstuhls für Raumfahrttechnik der TU München, ein. An Beispielen, wie dem Columbia Unfall 2003, erläuterte Prof. Walter anschaulich und unterhaltsam den Prozess des Risiko Managements, mit Risikoanalyse und Unterscheidung technischer und organisatorischer Ursachen inkl. 10 Handlungsempfehlungen (Schlüsseln) für erfolgreiches Projektmanagement.

Im zweiten Teil seines Vortrags nahm Prof. Walter, der 1993 selbst als Astronaut mit der Columbia 10 Tage um die Erde kreiste, das Auditorium auf eine bewegende Reise durch das Weltall mit und zeigte beeindruckende Bilder von der Erde.

Nach diesem ersten Highlight ging es dann weiter in den Ehrensaal des Deutschen Museums, das eigens für das Get-Together des Symposiums auch die Pforten der Abteilung Pharmazie öffnete.

In diesem, dem Anlass gebührenden, Rahmen begrüßte Frau Dr. Dagmar Chase die Teilnehmer und gab einen Rückblick auf die Anfänge und Historie des BVMA Verbands.

Frau Dr. Chase übergab nach über 20-jähriger erfolgreicher Vorstandstätigkeit zusammen mit Herrn Dr. Gierend das Zepter an den am Vormittag neu gewählten Vorstandsvorsitzenden Martin Krauss, der mit Ralf Freese und Dr. Yvonne Rollinger als weitere neue Vorstandsmitglieder die Verbandsarbeit weiterführen wird.

Arzneimittelforschung im europäischen Wandel

Das Jubiläumssymposium, bei dem der Patient im Mittelpunkt stand, startete, nach einem kurzem Grußwort von Martin Krauss und Dank an den scheidenden Vorstand, ganz aktuell mit einem Ausblick, wie die Arzneimittelforschung in den nächsten 25 Jahren aussehen könnte, gefolgt von einem Überblick über die Folgen des Brexit auf die Arzneimittelentwicklung in der EU und einem aktuellen Update zur Situation EU und ICH.

Key note: Things are only impossible until they are not

Im ersten Vortrag nahm Dr. Tobias Gantner die Zuhörer mit auf eine Reise in die Arzneimittelforschung der nächsten 25 Jahre. Dr. Gantner illustrierte am Beispiel der Smartphones die rasante technologische Entwicklung. Er erinnerte uns, dass es zur Fußballweltmeisterschaft 2006 noch gar keine Smartphones gab und deshalb auch keine Ergebnisse per App heruntergeladen werden konnten. Der Einsatz neuer Technologien aus ganz anderen Bereichen in der Medizin veranschaulichte er über die Töne eines Schlagzeugs, die von Schlägern mit Bewegungssensoren statt eines realen Schlagzeugs erzeugt wurden. Übertragen findet diese Technologie Einsatz in der medizinischen Rehabilitation. Dr. Gantner ermunterte die Zuhörer sich nicht zu scheuen auch neue Technologien in ganz andere Kontexte zu stellen und die positiven Seiten von Veränderungen als Gewinn anzunehmen. Er stellte die Frage in den Raum, was die Digitalisierung auf dem Weg in die Zukunft z.B. bei der prädiktiven/präventiven Gesundheitsvorsorge mit sich bringen könne.

Die Zukunft sei nicht linear, sonst gäbe es heute schnellere Pferde und keine Autos, so seine Aussage. An einer Reihe von Beispielen stellte er außergewöhnliche, schon tatsächlich existierende sowie zukünftig denkbare Innovationen aus vielen Bereichen des Lebens, insbesondere der Automobilindustrie, dar und projizierte sie in „Innovative Healthcare“.

Seinen Vortrag endete er mit dem Fazit, dass Digitalisierung alle „Healthworker“ näherbringen könne und nicht zwischen den Menschen stehen sollte.

Der Brexit und seine Folgen auf die Arzneimittelentwicklung in der EU

Über den Brexit und seine Folgen auf die Arzneimittelentwicklung in der EU berichtete Dr. Ulrich Granzer. Wenige Tage vor dem Symposium wurde die offizielle Entscheidung für Amsterdam als neuen Sitz der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) bekanntgegeben.

Laut Wortlaut der EMA Homepage werde alles getan, um nach dem Austritt des UK aus der EU im März 2019 die öffentliche Gesundheit nicht zu gefährden. Der Umzug der Behörde inklusive der ca. 1000 betroffenen Mitarbeiter muss bis zum Zeitpunkt des Inkrafttretens des Brexits, also bis Ende März 2019, vollzogen sein. Das vereinigte Königreich erlangt dann den Status eines Drittlandes. Vom Umzug betroffen sind auch alle Gremien der EMA, wie CHMP, CAT, PRAC, um nur einige zu nennen, die nahtlos funktionieren müssen. Dr. Granzer wies in seinem Vortrag auf die mit dem Umzug der Mitarbeiter verbundenen Schwierigkeiten hin, z.B. dass viele Stellen bereits derzeit unbesetzt sind, da keine neuen Mitarbeiter eingestellt werden, was generelle Engpässe bei der Arbeit hervorruft. Das zentrale Zulassungsverfahren, so schätzt der Referent, werde relativ unbehindert weiterlaufen. Generell müsse jedoch UK als Rapporteur bzw. Reporting Member State (RMS) bei laufenden Verfahren ausgetauscht werden. Auch gelte die europäische Datenbank für Meldungen zur Arzneimittelsicherheit nicht mehr für UK.

Im Bereich der EU Fördermittel gebe es einen harten Stopp, ohne Übergangsfristen nach dem 29. März 2019. Neuanträge sollten schon jetzt nicht mehr für UK gestellt

werden. Dr. Granzer sehe schon jetzt einen Trend, dass z.B. britische Institutionen Dependancen in der verbleibenden EU eröffnen.

Abschließend zeigte der Referent zwei mögliche Szenarien nach dem Brexit auf. Entweder koppele sich UK komplett vom europäischen Zulassungsprozedere ab und alle neuen Arzneimittel müssten in UK unabhängig zugelassen werden oder UK wird Mitglied des Europäischen Wirtschaftsraums und verhält sich wie Norwegen, Island und Liechtenstein. Dr. Granzer vermutet, dass es irgendetwas dazwischen sein werde.

Update EU und ICH

Traditionell brachte Frau Prof. Dr. Barbara Sickmüller, die zum 19. Mal als Referentin eingeladen war, das Auditorium regulatorisch zu EU und ICH auf den neuesten Stand. Sie berichtete dieses Mal unter anderem von der Implementierung der EU-Verordnung 536/2014 (EU-CTR), der EMA Guideline on first-in-human (FiH) and early phase clinical trials, gab ein Update zu EUNetHTA sowie der neuen Medizinprodukte Verordnung (MDR).

Aufgrund technischer Schwierigkeiten bei der Entwicklung des EU Portals und der EU Datenbank werde die EU-CTR nicht, wie angenommen, im Oktober 2018 zur Anwendung kommen, sondern erst im Verlauf von 2019. Die Referentin ging auf Dokumente der EU-Kommission zur Implementierung der EU Verordnung 536/2014 zu Themen, wie "ethische Betrachtungen für klinische Arzneimittelprüfungen unter Einbeziehung von Minderjährigen", "Definitionen von Investigational Medicinal Products und Einsatz von Auxiliary Medicinal Products", die "Laienverständliche Zusammenfassung der Ergebnisse klinischer Prüfungen" und dem „Risikobasierten Ansatz in klinischen Prüfungen“, ein.

Zur EMA Guideline on first-in-human clinical trials stellte Frau Prof. Sickmüller als Schlüsselement die Verantwortlichkeit des Sponsors heraus und ging darauf ein, dass die neue Guideline nun auch integrierte Protokolle umfasst.

Sehr ausführlich berichtete die Referentin über die Schwerpunkte des seit dem 14. Juni 2017 in Kraft getretenen Addendums zu ICH-E6 (R2), bei dem es ausdrücklich um eine Ergänzung und somit Anpassung an neue Gegebenheiten, wie der steigenden Komplexität, den fortgeschrittenen technischen Möglichkeiten und der weiteren Globalisierung von klinischen Prüfungen, gehe.

Einer der Kernpunkte des Addendums sei der risikobasierte Ansatz und damit die Gewährleistung des hohen Schutzes für die Prüfteilnehmer.

Zur Revision der ICH E11 (R1) Guideline zu klinischen Prüfungen in pädiatrischen Populationen, berichtete Frau Prof. Sickmüller, dass diese sich nun in Step 5 (Implementierungsperiode) befinde. Sie ging noch einmal auf die möglichen Probleme mit klinischen Prüfungen an Kindern, wie etwa ethische Bedenken, ein. Teilweise Abhilfe in der Entwicklung von Kinderarzneimitteln könnte die Extrapolation vorhandener klinischer Daten bringen. Dieses Thema wird jüngst in einem Reflection Paper der EMA aufgegriffen.

Im weiteren Verlauf stellte sie die Guidelines ICH E17 (zu multiregionalen klinischen Prüfungen), ICH E18 (zu genomischen Daten), und das Concept Paper zu ICH E19 (zur Optimierung von Sicherheitsdaten) kurz vor.

Das Thema der Pharmakovigilanz streifte sie mit neuesten Informationen zum zentralen Meldeverfahren von Nebenwirkungen. Es wird einen deutlichen Anstieg an Meldungen durch die nun ebenfalls meldepflichtigen nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen geben.

Von EUnetHTA (European Network for Health Technology Assessment), in dem Deutschland mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), dem Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) und dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) stark vertreten ist, berichtete Frau Prof. Sickmüller vom verstärkten Bemühen einer koordinierten Beratung, um letztlich die Bedürfnisse von Zulassungsbehörden und HTA-Organisationen gemeinsam erfüllen zu können.

Zum Schluss der ersten Vormittagssitzung verwies die Referentin noch auf die wesentlichen Neuerungen der am 25. Mai 2017 in Kraft getretenen Medizinprodukte Verordnung (MDR) und ihrer Auswirkungen in Form von höheren Produkt-Klassifizierungen und insgesamt höheren Anforderungen an die Firmen.

Regulatorisches

Der zweite Teil des Vormittags beschäftigte sich mit GCP Hot Topics und dem 4. AMG Änderungsgesetz, insbesondere der neuen "Klinische Prüfung Bewertungsverfahren-Verordnung – KPBV" und dem Geschäftsverteilungsplan für registrierte Ethikkommissionen.

GCP Hot Topics

Frau Gabriele Schwarz vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), gab einen Überblick über die wichtigsten Themen im GCP Umfeld. Sie erläuterte zunächst die verschiedenen Typen von Dokumenten, die im Rahmen der Implementierung der EU Verordnung 536/2014 herausgegeben werden und unterschied zwischen „Commission implementing regulations“, „Recommendations of the expert group on clinical trials“ und „EMA Guidelines“.

Frau Schwarz stellte die „Comission implementing regulation (EU) 2017/556“ vom 24. März 2017 vor, die sehr detailliert auf GCP Inspektionen eingeht und den Anwendungsbereich, die Anforderungen an Inspektoren sowie die einzelnen Inspektionsprozeduren klar darstellt. Ganz neu aufgestellt sind die Befugnisse der Inspektoren. So wird geregelt, dass Inspektoren z.B. auch bei begründetem Verdacht einer nicht erfolgten Aufklärung an die Prüfungsteilnehmer herantreten dürfen. Inspektionsberichte müssen in Zukunft über das EU Portal öffentlich gemacht werden.

Das Dokument zum risikobasierten Ansatz der Expertengruppe zu klinischen Prüfungen stelle das umfangreichste Implementierungs-Dokument dar, so Frau Schwarz. Die geltenden Regularien geben zwar Hinweise auf Risikoanpassungen, aber keine Erklärungen oder Handlungsvorschläge. Diese Lücke versuche das Dokument mit Erklärungen und Beispielen zu schließen. Ausführlich lässt sich die Expertengruppe zum Safety Reporting aus. Hier gebe es im Prinzip zwei Möglichkeiten der Adaption, einmal das selektive Aufzeichnen von unerwünschten Ereignissen, zum anderen das risikoadaptierte Weiterleiten vom Prüfer an den Sponsor, allerdings mit der Einschränkung, dass das Safety Reporting während einer laufenden Prüfung nicht geändert werden sollte.

Frau Schwarz wies noch auf verschiedene andere Guidelines, wie der Zusammenfassung der Prüfungsergebnisse in laienverständlicher Sprache und der Guideline zum Trial Master File, hin.

Zum Thema GCP Renovation ging die Referentin auf ICH E8 (General Considerations for Clinical Trials) und ICH E6 (Good Clinical Practice) ein. Beide Guidelines sollen zukünftig der zunehmenden Diversität der klinischen Studiendesigns (inklusive Nutzung von „real world data“) und dem gesteigerten Qualitätsbewusstsein Rechnung tragen und den Sponsoren als Hilfe bei der Planung und Durchführung klinischer Prüfungen dienen. Zum Schluss stellte Frau Schwarz die verschiedenen Arbeitspakete zur Bearbeitung der Guidelines vor und berichtete vom ersten Treffen der ICH E8 Arbeitsgruppe, das im November 2017 in Genf stattgefunden hat.

4. AMG Änderungsgesetz

Zum vierten AMG Änderungsgesetz trugen MinRat Dr. Lars Christoph Nickel vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) und Prof. Dr. Joerg Hasford, Vorsitzender des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in Deutschland, vor.

Dr. Nickel fasste zunächst die Timelines der EU Verordnung 536/2014 zusammen. Die Verordnung trat bereits im Juni 2014 in Kraft, deren Anwendung ist jedoch erst 6 Monate nach Veröffentlichung der Mitteilung der Kommission zur Funktionstüchtigkeit des EU-Portals möglich. Die Funktionstüchtigkeit werde, Stand November 2017, für das erste Halbjahr 2019 vorausgesagt. Damit ist mit einer Anwendung der Verordnung nicht vor dem zweiten Halbjahr 2019 zu rechnen. Die Implementierung in deutsches Recht wurde mit dem 4. AMG-Änderungsgesetz am 23. Dezember 2016 verkündet. Nach Mitteilung der Kommission zur Funktionstüchtigkeit des EU-Portals gelten Übergangsvorschriften, die ein Wahlrecht zwischen alter und neuer Rechtslage für die Dauer eines Jahres nach dem Wirksamwerden der Verordnung vorsehen. Blut- und Gewebe-Produkte werden weiterhin bis zum 23. Dezember 2024 nach der alten Rechtslage geregelt. Die Zusammenarbeit der Bundesoberbehörden (BOB) und Ethik-Kommissionen (EK) ist in der **„Klinische Prüfung-Bewertungsverfahren-Verordnung (KPBV)“** geregelt, in der - ähnlich dem Straßenverkehr - auf gegenseitige Rücksichtnahme zwischen BOB und EKs verwiesen wird. Herr Dr. Nickel erläuterte im Weiteren das Registrierungsverfahren für die Ethik-Kommissionen sowie deren interdisziplinäre Zusammensetzung. Mit Stand November 2017 haben sich 36 Ethik-Kommissionen und somit eine ausreichende Anzahl registrieren lassen. Die zuständige Ethik-Kommission wird nach

einem Geschäftsverteilungsplan ausgewiesen, so dass es keine lokalen Zuständigkeiten mehr gibt. Herr Dr. Nickel schloss mit der Erläuterung des Genehmigungsverfahrens, den Zuständigkeiten von BOB und EK und endete schließlich mit Beispielen der anfallenden Gebühren für das Genehmigungsverfahren für EKs, die sich je nach Art der Studie (mono- oder multinational) bzw. den zu bewertenden Teil der Prüfung (Teil I oder Teil II) zwischen € 2.400 und € 3.300 bewegen. Die Gebühren für die BOBs stehen noch nicht fest.

Herr Prof. Hasford startete seinen Teil des Vortrags mit dem ausdrücklichen Hinweis, dass dieser Vortrag die persönliche Meinung des Referenten widerspiegele und nicht zwingenderweise die des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in Deutschland. Er begann seine Ausführungen mit den rechtlichen Vorgaben zum Geschäftsverteilungsplan, in dem er den Wortlaut aus dem AMG § 41b (1) zitierte. Der Geschäftsverteilungsplan für alle registrierten EKs sei jährlich zum 01. Januar zu aktualisieren und werde vom BfArM veröffentlicht. Die Festlegung der Reihenfolge im Geschäftsverteilungsplan richte sich nach der Gesamtzahl der registrierten EKs sowie ihren jährlichen Kapazitäten. Als Indikator für die Kapazität würde die Bearbeitung der Anträge der letzten drei Jahre herangezogen. Es wird eine Mindestanzahl von Anträgen festgelegt, für die jede EK zuständig ist. Der Geschäftsverteilungsplan gelte auch für wissenschaftliche oder ethische Vorabberatungen, so Prof. Hasford. Eine für eine Beratung zugeteilte EK wird dann auch die zuständige EK im Genehmigungsverfahren sein.

Abschließend hielt Prof. Hasford fest, dass der Geschäftsverteilungsplan für 2018 fristgerecht vorgelegt werden wird. Mit den bisher 36 registrierten EKs dürfte es bei der Bearbeitung der Anträge nach der neuen EU-Verordnung keine Engpässe geben. Allerdings sei weiterhin nicht zuverlässig bestimmbar, wann die neue EU-Verordnung zur Anwendung käme.

Schutz des Menschen Teil I

Der nicht-einwilligungsfähige Patient in der klinischen Prüfung

- aus regulatorischer und ethischer Sicht

Den Einstieg in das diesjährige Haupttagungsthema lieferte wiederum Prof. Dr. Joerg Hasford. Die rechtlichen Vorgaben zur klinischen Prüfung für einwilligungsfähige und nicht-einwilligungsfähige volljährige Patienten beschreibt das AMG derzeit in § 41 Absatz 1-3. An nicht-einwilligungsfähigen Patienten darf derzeit nicht gruppennützig geprüft werden, die klinische Prüfung muss so konzipiert sein, dass ein Eigennutzen (besser: eine Eigennutzenchance) vorliegt und möglichst wenige Risiken und Belastungen aufweist. Während die Vorgaben für einwilligungsfähige Patienten relativ eindeutig sind, weist die Rechtslage bei nicht-einwilligungsfähigen Personen einige Schwachstellen auf. So ist z.B. nicht klar, wie Belastungen gemessen werden sollen. Nach der neuen Rechtslage (also nach Anwendung der neuen EU Verordnung) liefert § 40b (4) des AMG die Voraussetzungen für die Prüfungsteilnahme nicht-einwilligungsfähiger Patienten. So ist die Teilnahme an einer gruppennützigen Studie nur möglich, wenn der Betreffende nach umfassender

ärztlicher Aufklärung, im Vollbesitz seiner geistigen Kräfte, eine Vorausverfügung (VVg) abgegeben hat und der spätere Betreuer die Anwendbarkeit der VVg in der aktuellen Situation bestätigt. Eine Ablehnung während des Studienverlaufs muss jederzeit respektiert werden. Im konkreten Beispiel von Demenz wird momentan angestrebt, den Probanden in eine Studie im frühen Demenzstadium einzuschließen, so lange er noch einwilligungsfähig ist. Zu diesem Zeitpunkt kann auch die Einwilligung gegeben werden, die Studie bis zum Stadium der Nicht-Einwilligungsfähigkeit fortzusetzen. Von ethischer Seite bleiben viele Fragen offen, z.B. das Recht jederzeit die klinische Prüfung zu beenden. Ein weiteres großes Konfliktthema sind Placebo-Kontrollen bei Demenz-Patienten, da es diverse zugelassene Arzneimittel zur Behandlung der Alzheimer Demenz bereits gibt. Die rechtlichen und ethischen Hürden bei klinischen Prüfungen mit nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen sind nach wie vor sehr hoch und ob sich die Vorausverfügung als praktikabel erweisen wird, muss sich noch zeigen. Die Clinical Trial Regulation ist zum Teil so interpretationsoffen formuliert, dass es schwierig werden wird, eine konstante Linie zu finden.

- aus ärztlicher Sicht

PD Dr. Oliver Peters von der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité Berlin erläuterte die klinische Prüfung an nicht-einwilligungsfähigen Patienten aus ärztlicher Sicht. Gleich zu Beginn seines Vortrages statuierte er, dass es immer um „Forschung für und nicht an Alzheimer Demenz Patienten“ gehen solle. Die Demenzprävalenz in Deutschland ist stetig steigend und in den nächsten Jahren ist ein massiver Zuwachs zu erwarten. Wichtigster Punkt in der Definition einer Demenz ist der Verlust der Alltagskompetenz. Peters erörterte das Spannungsfeld zwischen Einwilligungsunfähigkeit und Demenz. Patienten mit leichter Demenz sind nicht „nicht-einwilligungsfähig“, der Verlauf der Krankheit zerstört jedoch mit der Zeit die Einwilligungsfähigkeit des Betroffenen. Die korrekte Feststellung der Einwilligungsfähigkeit hat sowohl ethische als auch rechtliche Relevanz. Aus ethischer Sicht sind Selbstbestimmungsrecht und Selbstverantwortung des Patienten zu wahren. Aus rechtlicher Sicht muss die Gültigkeit der Einwilligung abgesichert sein und ggf. ein rechtlicher Vertreter für einen einwilligungsunfähigen Patienten bestimmt werden. Für die Beurteilung muss der Arzt unabhängig und erfahren sein, wenn er mit dem Patienten spricht.

Wie wichtig die Forschung an neuen Antidementiva ist, zeigte Dr. Peters im letzten Teil. Der Markt ist seit 5 Jahren relativ konstant, ohne nennenswerte Innovationen. Lösungen für schwere Demenzerkrankungen gibt es bisher keine. Die Forschung an Menschen mit kognitiven Störungen/Demenz ist ein Sonderfall und kann derzeit nur durchgeführt werden, wenn die Einwilligungsfähigkeit noch vorhanden ist, oder wenn eine gesetzliche Betreuung mit Aufgabenkreis „Forschung“ benannt ist und Forschungsintervention mit potenziellem individuellem Nutzen geplant ist. Es gelten die strengen Voraussetzungen des AMG § 41 Absatz 3, wie sie Prof. Hasford in seinem vorhergehenden Vortrag dargelegt hat. Die Anwendung des zu prüfenden Arzneimittels muss medizinisch indiziert sein, um das Leben des Kranken zu retten,

seine Gesundheit wiederherzustellen oder sein Leiden zu erleichtern. Ebenso muss die begründete Erwartung vorliegen, dass der Nutzen die Risiken überwiegt.

Es gibt einige Studien im Bereich der sekundären Prävention / Frühstadien der Demenz, jedoch sehr wenig Forschung im Bereich der tertiären Prävention, was sicherlich auch auf die erschwerten Regularien zurückzuführen ist. Weiterhin fordert Dr. Peters, dass neue Therapieansätze in Deutschland schneller vorangetrieben werden müssen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Thema der Einwilligungsfähigkeit bei Demenz-Erkrankten ein individuelles Thema ist. Der Schweregrad der kognitiven Störung, die Art der Demenzerkrankung und die Komplexität der medizinischen Maßnahme bestimmen im Einzelfall, ob ein Patient einwilligungsfähig ist oder nicht. Der Bedarf an Studien, vor allem für schwer Demenzerkrankte, ist hoch, da es auf diesem Gebiet immer noch keine hilfreiche Medikation gibt.

- aus Sicht von Patientenvertretern

Die Sicht von Patientenvertretern wurde von zwei verschiedenen Repräsentanten dargelegt.

Den Einstieg machte Jochen Wagner als Vertreter des Vorstands der Alzheimer Angehörigen Initiative e.V., in dem er anhand von Aussagen von Patientenangehörigen Einblick in den Alltag von Demenzkranken und deren Angehörigen, die an klinischen Studien der Phase III teilnehmen, gab. Jochen Wagner zeigte verschiedene kritische Punkte im Verlaufe einer Studienteilnahme auf. Das erste Problem ist der Zeitpunkt, wann ein Arzt die Teilnahme an einer Studie ansprechen sollte. Dies sollte nicht unmittelbar nach der Mitteilung der Diagnose sein, sondern im Nachgang ca. 4 Wochen später. Der zweite wichtige Punkt aus Sicht von Betroffenen ist die verständliche Aufklärung und der Aufbau einer Vertrauensbildung zwischen Arzt und Patient. Alle befragten Teilnehmer nahmen an den Studien mit der Hoffnung auf Eigennutz teil. Hierbei sollte den Studienteilnehmern eine ehrliche Einschätzung der Chancen und der Hinweis auf eine eventuelle Placebo-Gabe gegeben werden. Eine Studienteilnahme sollte nicht verhindern, dass bereits erprobte therapeutische Maßnahmen parallel genutzt werden können. Angehörige sind äußerst zurückhaltend, ihr nicht mehr einwilligungsfähiges Familienmitglied an einer Studie teilnehmen zu lassen. Der Umgang mit Nebenwirkungen sollte im Vorfeld besprochen werden und im akuten Fall auch ernst genommen werden. Dies kann nur durch eine engmaschige Betreuung und die Zusammenarbeit von Studienärzten und Hausärzten/betreuenden Neurologen gewährleistet werden. Diese ist für den gesamten Studienverlauf wichtig, vor allem auch bei einem Studienabbruch. Hier zeigten sich große Mängel in der Betreuung der Studienteilnehmer. Sie fühlten sich nur noch als „Datenträger“ oder „Fall“, aber nicht mehr als wertgeschätzter Patient. Der „Fall“ hat seine Schuldigkeit getan.

Die oben geschilderte Situation könne durch die Kooperation von Studienarzt und Hausarzt verbessert werden. Schließlich geht es in klinischen Studien um Menschen und nicht um Datenträger.

Der Schwerpunkt auf das Individuum wurde im Vortrag von Sabine Mayer-Dölle noch verstärkt, die selbst betroffene Angehörige und Vorsitzende des TrotzDem e.V. Ulm ist. Der Fokus ihres Vortrages lag auf der Interdisziplinarität von klinischer Forschung. Aus ihrer Sicht ist der Zugang zu neuen Arzneimitteln jedoch nur ein kleiner Teilaspekt, wenn es um die menschenwürdige und bedürfnisorientierte Begleitung, Pflege und Versorgung geht. Momentaner Fokus der Demenzforschung liegt auf dem Bestreben, die degenerativen Prozesse im Gehirn durch Reparaturversuche zu stoppen. Dieser Fokus sollte u.a. darauf ausgeweitet werden, günstige Lebensbedingungen zu schaffen, da diese Gehirn Neubildungs- und Regenerationsprozesse anregen können („Nonnenstudie“). Hierfür sei eine Neuausrichtung der Demenzforschung nötig. Der Mensch müsse im Mittelpunkt stehen und der Prävention ein höherer Stellenwert zugewiesen werden. Dazu gehört vor allem auch sich ein gelingendes Leben zu schaffen, der Achtsamkeit mehr Bedeutung zu schenken und somit präventiv die Selbstheilungskräfte des Einzelnen zu mobilisieren.

Schutz des Menschen: Teil II

Das neue Strahlenschutzgesetz: was lange währt.....

Bereits im Vorjahr berichtete Dr. Thorsten Ruppert vom vfa (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.), zum Strahlenschutzgesetz, damals noch Entwurf, inzwischen nun verabschiedet. Eine neue Regelung war vor allem in Hinblick auf Genehmigungszeiträume notwendig, da sich diese für das vereinfachte Verfahren wieder verlängert haben und 2016 zwischen 12 und 209 Tagen lagen (2015: 2 bis 163 Tage). Ein Teil des neuen Strahlenschutzgesetzes trat bereits im Oktober 2017 in Kraft. Der die medizinische Forschung betreffende Teil wird jedoch erst am 31.12.2018 wirksam werden. §31 regelt das bisherige Vollverfahren bei medizinischen Forschungsvorhaben und wichtigste Neuerung ist hier die Einführung von Fristen für das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS). Nach den neuen Regelungen liegt die maximale Genehmigungszeit bei 132 Tagen. Obwohl das BfS die Möglichkeit einer Fristverlängerung aufgrund der „Schwierigkeit der Prüfung“ um weitere 90 Tage hat, ist das bloße Vorliegen von Fristen eine deutliche Verbesserung im Vergleich zu vorher. Leider liegen die Reaktionszeiten über der von der EU Verordnung 536/2014 vorgegebenen Frist von 106 Tagen. Des Weiteren ist nicht geregelt, wie oft das BfS inhaltliche Nachfragen stellen kann.

§ 32 bis § 34 regeln die Grundvoraussetzungen für das Anzeigeverfahren, welches das „vereinfachte Verfahren“ ablöst. Hier wurden die Fristen an die Genehmigungszeiten der EU Verordnung 536/2014 mit 106 Tagen angepasst. Auch ist geregelt, dass das BfS lediglich eine einzige inhaltliche Nachfrage stellen kann. Neu aufgestellt ist auch die Zusammenarbeit mit den Ethik-Kommissionen, die sich beim BfS registrieren müssen und für die nun auch eigene Fristen gelten (60 Tage). Die neuen Regelungsansätze seien grundlegend zielführend und stellen eine Verbesserung des Status Quo dar, so Dr. Ruppert. Wie sich die Änderungen auf die Praxis auswirken, bleibt abzuwarten.

Wo der Schutz des Menschen in der Arzneimittelforschung beginnt: Die neue „First in Human“ Guideline – eine Betrachtung von Industrie und Behörde

Dr. Alexander Kainz von Novartis stellte die Änderungen der aktuellen FiH-Leitlinie aus Sicht der Industrie vor. Die aktuelle FiH Leitlinie ist aus dem Jahr 2007 und folgte auf die Vorfälle des TeGenero Falls. Seitdem sind die FiH Studien wesentlich komplexer geworden, so dass eine Anpassung der Guideline an die Praxis nötig war. Die neue Leitlinie wird am 1. Februar 2018 in Kraft treten. Erster Schritt in jeder FiH Studie ist die Klassifizierung des Risikos des IMPs (Investigational Medicinal Product), wobei die neue Guideline einen risikobasierten Ansatz erlaubt. Ein weiterer Schwerpunkt in der Guideline ist die Dosierung. Die Startdosis, i.d.R. durch NOAEL (no observed adverse effect level) und MABEL (minimal anticipated biological effect level) festgelegt, kann nun im Rahmen von integrierten Protokollen in derselben Studie – abhängig von PK Daten – eskaliert werden – dies alles natürlich nicht ohne entsprechende Vorsichtsvorkehrungen (z.B. Stopping Rules), um das Risiko für den Studienteilnehmer im Vergleich zu sequentiellen Studienprotokollen nicht zu erhöhen. Integrierte FiH Studienprotokolle erlauben die gleichzeitige Erhebung von SAD (single ascending dose) und MAD (multiple ascending dose) Daten. Abschließend hielt Kainz fest, dass die neue Guideline die Praxis kaum verändern dürfte, da sie sich größtenteils bereits in der Anwendung befindet.

Die Betrachtung der neuen Guideline aus Sicht des BfArM stellte PD Dr. Thomas Sudhop vor. Die Aktualisierung der Leitlinie sei nötig gewesen, da die 2007er Version teilweise sehr offene Formulierungen hatte und primärer Fokus auf präklinischen Aspekten und SAD Studien lag. Die neue Version adressiert erstmalig integrierte Protokolle und reguliert diese, z.B. im Hinblick auf den zeitlichen Ablauf. Überlappungen von SAD- und MAD-Teilen sind möglich, müssen jedoch wissenschaftlich gerechtfertigt sein. Andere Fragestellungen, z.B. Nahrungsmittelinteraktionen, können unter bestimmten Voraussetzungen parallel zum SAD Part durchgeführt werden.

Parallele MAD Parts sollen sich in der Regel nicht mit vorherigen SAD- oder MAD Kohorten überschneiden. Abweichungen von diesem Vorgehen sind im Protokoll wissenschaftlich zu begründen. Grundlegende Vorgaben zur Gestaltung der Kohorten werden in der Leitlinie definiert. Als Vorsichtsmaßnahme wird die Sentinel-Dosierung definiert.

Erstmalig konkretisiert die Guideline auch die Stopping Rules. Das Protokoll muss eindeutige Stopp-Regeln definieren, die zu einem sofortigen Halt der Dosierung führen.

Die neue Guideline beschreibt den anerkannten Stand der Wissenschaft und ist damit grundsätzlich durch Sponsoren und Behörden einzuhalten. Abweichungen sollen nicht der Regelfall, sondern der wissenschaftlich begründete Ausnahmefall sein.

Planmäßig, kurz nach 17:00 Uhr, wird das 25. Symposium des BVMA gemeinsam von der bisherigen sowie der neuen Vorstandsspitze – Frau Dr. Dagmar Chase und

Herrn Martin Krauss – mit ausdrücklicher Zufriedenheit über einen inhaltsgewaltigen Tag – geschlossen.