



K O L I

Dr. med. C. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Highlights der pharmazeutischen Medizin.

38. Sitzung des DGPharMed-Arbeitskreis Bayern, am 27. 9. 2002 in München.

1977 wurde im Hartmannbund-Bayern (HB) von Dr. **Kori-Lindner** der Arbeitskreis „Ärzte in der pharmazeutischen Industrie“, unter berufspolitischen Aspekten mit dem Ziel die Ärzteschaft über unsere Tätigkeit zu informieren, gegründet. Auf Anregung von Frau Dr. **Schenk** und Dr. **Schlitter** wurden 1984 die FÄPI-Arbeitskreise ins Leben gerufen mit dem Ziel, die Kontakte unter den Kollegen zu fördern und gleichzeitig ein Fortbildungsangebot zu bieten. Der AK des HB ging daraufhin in den FÄPI-Arbeitskreis, heute DGPharMed-Arbeitskreis, auf.

Aus Anlass des 25jährigen Bestehens des Arbeitskreises fand eine Sondersitzung des AK am 27. September 2002 in München statt, bei dem Freunde der DGPharMed als hochkarätige Referenten aus ihrer Sicht die „Highlights der pharmazeutischen Medizin“ präsentierten und gemeinsam die Themen diskutierten.

Tagungsbericht von Dr. Martin M. **Patzlaff** und Dr. med. C. **Kori-Lindner**

War die Deutsche Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin (DGPharMed) in ihren Wurzeln noch dazu bestimmt, das Berufsbild des „Arztes in der Pharmazeutischen Industrie“ sowohl in der Ärzteschaft wie in der Pharmazeutischen Industrie bekannter zu machen, leistet diese Gesellschaft heute viel mehr. Davon legen die zahlreichen gut besuchten Kongresse und Fortbildungsveranstaltungen der DGPharMed ein beredtes Zeugnis ab. Bei diesen sind keineswegs nur Ärzte aus der Pharmazeutischen Industrie vertreten (eine Berufsgruppe übrigens, die sich durch eine bemerkenswert geringe Fluktuation auszeichnet), sondern u. a. auch zahlreiche andere Teilnehmer aus der pharmazeutischen und Medizinprodukteindustrie sowie Biotechunternehmen, anderen Bereichen der Ärzteschaft, aus CROs, verschiedenen Unternehmen im Bereich der Arzneimittelentwicklung und –Zulassung, Arzneimittelmarketing, -Sicherheit und -Information.

Die ursprüngliche Rednerliste musste infolge Krankheit oder dringender Verhinderung einiger Referenten geändert werden. Dennoch wurde es eine substantielle, interessante und gelungene und in Anbetracht des breiten Themenspektrums eine erstaunlich homogene Veranstaltung, die die meisten der etwa 100 Teilnehmer bis zum Schluss zu fesseln vermochte. Dies auch deshalb, weil die Referenten außerordentlich kompetent vortrugen und in der lockeren Atmosphäre sehr diskussionsfreudig waren.

Die Vortragsmanuskripte bzw. Folien finden Sie im Internet auf der homepage der DGPharMed unter: http://www.dgpharmed.de/02_mitglieder/mitglieder-info/mitglieder-info.htm



KoLi

Dr. med. G. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

EMA / EMA – quo vadis?

(Vortragsfolien im Internet)

Eingangs stellte Prof. Rolf **Baß** fest, dass im Augenblick nicht bekannt ist, welche Entwicklung die **EMEA** (in Zukunft: **EMA**) schließlich nehmen wird.

Dies hängt u. a. damit zusammen, dass die EMEA sich aus der praktischen Arbeit entwickelt hat und entwickeln wird. Hinzu kommt die Verzögerung des Review 2001, der Überarbeitung bzw. des Inkrafttretens der Regulation 2309/93/EEC und der Richtlinie 2001/83/EC, möglicherweise bis 2006/2007, bei gleichzeitig feststehendem Zeitpunkt der Aufnahme von neuen EU-Mitgliedsstaaten im Jahr 2004.

. Die Verzögerungen bei Verabschiedung und Umsetzung der Regularien sowie die Probleme, die sich durch den Beitritt der neuen EU-Mitgliedsstaaten ergeben.

Beim Europarat scheinen

EU-Erweiterung

Beitrittsanträge an die Europäische Union haben gestellt:

Ungarn, Slowenien, Polen, Tschechische Republik, Slowakei, Bulgarien, Rumänien, Estland, Lettland, Litauen, Malta, Zypern sowie die Türkei.

Der fixe Zeitpunkt des Beitritts kollidiert dabei mit den übrigen laufenden Verfahren. Z.B. ergibt sich die ungerecht erscheinende Vorschrift, dass die Mitgliedsländer bis 2005 Zeit haben, ihre Marktberreinigung durchzuführen, während die Beitrittsländer dies bis 2004 erledigt haben müssen.

Mit Unterstützungsprogrammen helfen die Länderbehörden der Mitgliedsländern so auch das BfArM diesen Ländern bei dieser Aufgabe. Stichworte sind Vereinfachte Nachzulassungsverfahren und Herstellungskontrolle (GMP), ggf. Versorgung des Marktes mit „fremden“ Arzneimitteln. Auch aus der deutschen Pharma-Industrie ist Hilfe zugesagt, z.B. bei der Bereitstellung von Dossiers. EMEA/CPMP bemühen sich in diesem Zusammenhang, unterhalb der gesetzlich bindenden Schwelle die relevanten Verfahren fortlaufend anzupassen.

Bei einer EU-Erweiterung vor dem Review 2001, einer sehr wahrscheinlichen Situation, wird die CPMP 50 Mitglieder haben (zweimal 15 plus zweimal 10), während nach Abschluss des Review 2001 nur 30 Mitglieder (einmal 25 plus einmal 5 Mitglieder) ohne volle Mitgliedsstaatenrepräsentanz in den Arbeitsgruppen vertreten sind. Auch die demokratische Kontrolle der EMEA bzw. EMA wird schwieriger. Während bisher pro Mitgliedsstaat 2 Mitglieder in das Management Board entsandt wurden, soll es künftig insgesamt nur 4 Ländervertreter geben; die weiteren Mitglieder werden Interessenvertreter inklusive solche aus der Industrie sein (Stimmen diese Aussagen - nicht aus den Folien zu entnehmen). Damit könnte sich eine Tendenz von Wissenschaft hin zu Management ergeben.

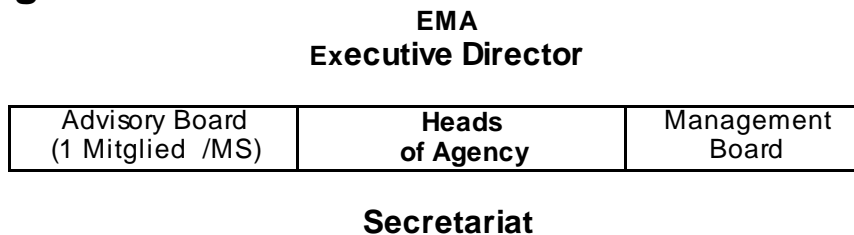


KoLi

Dr. med. G. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service



Künftig



Co-ordination Group

CMP	Working Parties	(Co-) Rapporteurs
	Ad hoc Groups	Therapeutic
COMP		Assessment Teams
Committee Herbal Medicines		

Das EMEA-Sekretariat hat derzeit ca. 250 Mitarbeiter. Die EMA bemüht sich sehr um eine Begrenzung der Sprachenvielfalt. So hat der CPMP durchgesetzt, dass die wissenschaftliche Arbeit nur noch auf Englisch erledigt wird. Auch SPCs und Packungsbeilage werden zunächst auf Englisch erstellt und genehmigt und dann erst übersetzt. Im Centralised Procedure (CP) ist immer Englisch die Ausgangssprache. Im MRFG werden nationale Vorlagen zunächst ins Englische übersetzt und dann in der englischen Version Grundlage des Verfahrens. Das kontrollierende Management Board tagt dagegen in 7 Sprachen (mit 18 Simultanübersetzern). Auch der CVMP und die Inspektoren setzen regelmäßig Übersetzer ein.



KoLi

Dr. med. G. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Die Stellung des jeweils auf 5 Jahre gewählten Leiters der EMEA (Executive Director, ED) wird wohl auch künftig noch stärker werden.

Die Verantwortung für einzelne IT-Aufgaben wird z. Zt. auf der Basis von Eudra2 neu geregelt und ist jetzt aus der Verantwortung der EC in die Verantwortung des BfArM übergegangen. Zusammen mit dem DIMDI geht es vor allem um den Datenbankaufbau.

Die vorgesehene Namensänderung von EMEA zu EMA (European Medicines Agency) erinnert stärker als zuvor an die zentrale US-amerikanische FDA. Jedoch wird nach Aussage des Executive Director, Thomas Lönngren, der Schwerpunkt weiterhin beim „Networking“ liegen.

Die „Benutzerfreundlichkeit“ der EMEA soll künftig durch interaktive Fragebögen und Vorklärungen verbessert werden. Das BfArM, das jetzt auch selbst deutlich mehr Scientific Advice gibt als früher, berät ebenfalls zum Umgang mit der EMEA.

Aufgrund der 2001 geschaffenen Orphan Drug Regelungen gibt es heute zahlreiche inzwischen zugelassene Präparate (die erste erfolgreich beantragende Firma erhält den Zuschlag). Die Probleme bei den klinischen Studien in der Pädiatrie werden erst in der Zukunft geregelt werden. Die Tendenz lautet: weg vom off-label use, hin zu klaren Indikationen. Der Anreiz zu klinischen Studien im Bereich der Pädiatrie soll gestärkt werden (s. unten). Bei der Regulierung der klinischen Prüfungen ganz allgemein wird eine Rationalisierung angestrebt: weg von den Schwierigkeiten zur Vereinfachung von Multicenter-Studien. Da bereits die Gefahr einer Overregulation droht, melden sich Stimmendass z.B. die Notice to Applicants (NTA) in der Praxis handhabbar bleiben müsse.



KoLi

Dr. med. G. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Die Europäische Datenbank EudraVigilance.

(Vortragsfolien im Internet)

Zu den Perspektiven des europäischen UAW-Datenbanknetzwerkes sprach anstelle von Frau Prof. B. Sickmüller (BPI) Frau Dr. Brigitte **Keller-Stanislawski** vom Paul-Ehrlich-Institut (PEI).

Für die Realisierung der europäischen Pharmakovigilanz war die Verabschiedung des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) durch die ICH von großer Bedeutung (Übersetzungen sind in Arbeit; die deutsche Übersetzung ist bereits verfügbar). MedDRA beinhaltet Terms für Krankheiten, Diagnosen, Laborbefunde etc. und integriert auch die bisherigen Lexika. Es sollen weltweite Daten zu Arzneimitteln eingepflegt werden, damit entsprechende Meldungen möglich sind. Eine einheitliche Terminologie für UAW/UE und Erkrankungen/Indikationen ist enthalten. Die Implementierung durch die EU steht kurz bevor.

EudraVigilance ist ein UAW-Datenbanknetz innerhalb der Behörden der Mitgliedsstaaten der EU, einschließlich Norwegen, Island und Lichtenstein, der EMEA und der Europäischen Kommission. Erreicht werden soll der elektronische Austausch von UAW-Daten gemäß ICH E2B (ICH E2A hatte die Terminologie und Definition von schwerwiegend unbekannt etc. geliefert) und ICH M2 (ESTRI Standards, beschreibt den technischen Aufbau). Die Entwicklung geschah durch die EMEA in Zusammenarbeit mit den Mitgliedsstaaten und der Kommission sowie auch mit der Industrie. Ziele der EudraVigilance- Datenbank sind:

- Rascher und sicherer Austausch von UAW-Daten
- Standardisierung der Information zu UAW-Daten zur schnelleren Signalgenerierung und verbesserten medizinischen Bewertung
- Harmonisierung und Verbesserung der Kommunikation der ICH-Partner im Bereich der Pharmakovigilanz
- Unterstützung der wissenschaftlichen Auswertung der Fallberichte.

Hinsichtlich der Funktionalität hob Frau Keller-Stanislawski folgende Eigenschaften hervor.

- Kompatibilität mit ICH E2b und M2 Spezifikationen: Automatisches Senden, Empfangen und Prozessieren von UAW-Daten
- Interaktives Herstellen von neuen Berichten
- Validierung und Konsistenzkontrolle der eingelesenen Berichte und Duplikaterkennung
- Erzeugung von Acknowledgements
- Integration von MedDRA, WHO-DD, European Medical Product Index (EMP), EudraVigilance Medical Product Dictionary
- Unterstützung der wissenschaftlichen Auswertung der Fallberichte

Pharma-Unternehmen sollen partiell Zugriff auf die Datenbank erhalten, ferner bestimmte Fachkreise, Patientenvertretungen, Expertengruppen wie die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft.

Der EudraVigilance Projektplan sieht vor, dass ab Januar 2003 MedDRA für alle UAWs für die Industrie verpflichtend wird und ab März 2003 außerdem nur noch Austausch der standardisierten Daten möglich ist. Auch eine multilinguale Version ist vorgesehen. An einem Recherche-Tool wird ebenfalls noch gearbeitet; es ist derzeit noch rudimentär.



KoLi

Dr. med. G. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Vollständige Datensets im EudraVigilance Medical Dictionary werden erst ab 31.1.2005 verfügbar sein.

Für EudraVigilance ist nur *ein* Gateway vorgesehen. Probleme ergeben sich dabei insofern, weil nach deutschem Recht die Meldung an die deutsche Oberbehörde erforderlich ist. Es muss also sichergestellt sein, dass die Meldung wiederum umgehend bei der zuständigen nationalen Behörde eintrifft. Vertragliche Regelungen mit der Industrie stehen noch aus. Unter <http://www.eudravigilance.org> können bereits jetzt Daten online eingegeben werden. Die Industrie kann nach wie vor an der Gestaltung der Datenbank mitwirken.

Die Telematics Implementation Group sorgt sich um die Verbindung zwischen EMEA und EU-Behörden. Hier gibt es Probleme, weil die EMEA sehr restriktiv bei der Behandlung der Daten ist: Wenn irgendetwas fehlt, wird die Annahme einfach abgelehnt. (Die FDA versucht dagegen, die Daten zu vervollständigen). Auch bei fehlendem Arzneimittel- oder Wirkstoffnamen wird die Meldung u.U. abgelehnt. Die Unterscheidung erwartet/unerwartet wird künftig wegfallen, nur noch serious/non serious werden unterschieden.

Es gibt noch zahlreiche ungelöste Probleme, darunter rechtlichen Implikationen der Meldung an das EudraVigilance Gateway, die Verantwortlichkeiten zwischen Lizenznehmer und Hersteller beim elektronischen Melden. Hohe Kosten wird das Backlog Management verursachen: Die EMEA will alle Berichte rückwirkend ab 1.1.1995 erfassen.

Nachdem es bisher unterschiedliche Interpretationen hinsichtlich der bisherigen Meldeverpflichtungen nach der Richtlinie 75/319/EWG (bis 5.12.2001) gab, wird es nach den Richtlinien 2000/38 EG sowie 2001/83 EG folgende Regelung geben (Deutschland hat eine entsprechende Klage zurückgenommen, nachdem wichtige Forderungen in 2001/83 erfüllt werden):

UAW innerhalb der EU

- Alle schwerwiegenden UAW aus dem eigenen Land
- EU-Mitgliedsstaaten: Übermittlung nationaler Berichte innerhalb des EU-Datennetzes an die EMEA innerhalb von 15 Tagen

UAW außerhalb der EU

- Alle schwerwiegenden und unerwarteten UAWs

Mit der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 06.11.2001 (Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften vom 28.11.2001) wird die Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel geregelt: 11 bisher gültige Richtlinien sollen in einem Text und ohne inhaltliche Änderungen zusammengestellt werden. Die Pharmakovigilanz (PhV) ist dort in Art. 29g (alt) / Art. 106 Abs.1 (neu) geregelt.

Die Regelungen bzgl. der elektronischen Meldung von UAW werden rechtlich verbindlich in EU-Recht für MAH (Marketing Authorisation Holder) erst mit Inkrafttreten des Review 2001 (ca. 2004/2005). Die Änderung der VO 2309/93 (zentrales Verfahren) wird dagegen nach deren Verabschiedung direkt verbindlich in allen Mitgliedstaaten. Die Richtlinienänderungen (national/MRP) müssen zunächst in nationales Recht (AMG) übernommen werden.

Die Richtlinie 2001/83/EG macht durch die Formulierung „gemäß international vereinbarten Formaten“ (damit sind die ICH-Standards gemeint) und mit dem Verweis auf international anerkannte Terminologie für den Bereich Medizin (das bedeutet MedDRA) bereits verbindlich.



KoLi

Dr. med. G. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Damit EudraVigilance tatsächlich mehr Sicherheit gibt und nicht lediglich ein „Daten-grab“ wird, muss nach Frau Keller-Stanislawski noch viel harmonisiert werden.

In der **Diskussion** verwies RA **Wartensleben** auf §84a AMG und dem zweiten Schadenersatzgesetz: Danach sind der pharmazeutische Unternehmer, die Überwachungsbehörde und die Zulassungsbehörde verpflichtet, demjenigen, der behauptet, durch ein Arzneimittel geschädigt worden zu sein, Auskunft zu erteilen über bekannte Wirkungen, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen sowie bekannt gewordene Verdachtsfälle und über sämtliche weitere Erkenntnisse, die für die Bewertung von schädlichen Nebenwirkungen von Bedeutung sein könnten. Dafür wird wahrscheinlich der Stufenplanbeauftragte zuständig sein. Diese Regelung birgt die Gefahr, dass sich böswillige Patienten von allen Seiten die Auskünfte holen und dann um so größere Schuldvorwürfe gegen Behörde oder Unternehmer erheben, je weiter die Auskünfte auseinanderklaffen.

Die Auskunftsansprüche bestehen aber bereits jetzt auch für Meldungen der Vergangenheit. Der Auskunftsanspruch erlischt allerdings in dem Moment, wo eine rechtskräftige Entscheidung über einen Schadenersatz vorliegt oder die Parteien einen Vergleich geschlossen haben.

Frau Keller-Stanislawski versicherte, dass die Behörde bei Meldungen nach §84a dem pharmazeutischen Unternehmer sicherlich eine entsprechende Information geben wird.



KoLi

Dr. med. G. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Off-label use, AM-Prüfung bei Kindern. Better Medicines for Children.

(Vortragsfolien im Internet)

In der Klinischen Forschung zu diesem Thema gibt es zur Zeit nach Dr. Andreas **Franken** (BAH) 2 Hauptthemen der Initiativen zur Verbesserung der Arzneimittel-Therapie für Kinder:

- Umsetzung der EG-GCP-Directive in deutsches Recht
- Initiative der EU "Better Medicines for Children"

Die Umsetzung der GCP-Direktive in deutsches Recht verzögert sich. Sie ist in der AMG-Novelle umzusetzen. Die Umsetzung *muss* bis 1. 5. 2003 erfolgt sein. Bis zum 1. 5. 2004 müssen die Änderungsgesetze auch in Kraft getreten sein.

Durch die GCP-Direktive werden die Inspektionen bei klinischen Prüfungen, mit besonderen Vorgaben für Studien bei Kindern, eindeutig geregelt. Besonderer Wert wird auf den mutmaßlichen Willen des Minderjährigen, eine vernünftige Aufklärung und eine sinnvolle Begrenzung der Studien gelegt. Der Minderjährige muss von pädagogisch erfahrener Personal für ihn verständlich über Prüfung, Nutzen und Risiko aufgeklärt werden. Der Wunsch des Minderjährigen, nicht (länger) an der klinischen Prüfung teilzunehmen, ist zu berücksichtigen. Anreize oder finanzielle Vergünstigungen dürfen mit Ausnahme einer Entschädigung (d.h. konkret: Reisekosten) nichtgewährt werden.

Die klinischen Prüfungen sind außerdem so zu planen, dass sie mit möglichst wenig Schmerzen, Beschwerden, Angst und anderen vorhersehbaren Risiken verbunden sind. Diese Regeln fußen damit auf der Deklaration von Helsinki und auf der ICH-Richtlinie.

Ferner ist von Bedeutung, dass die klinische Prüfung für diese Patientengruppe mit einem direkten Nutzen verbunden sein muss. Die Forschungen müssen sich unmittelbar auf einen klinischen Zustand beziehen, unter dem der betroffene Minderjährige leidet, oder die ihrem Wesen nach nur an Minderjährigen durchgeführt werden kann. Die Ausarbeitung neuer Richtlinien wurde auch dadurch angestoßen, dass 1999 eine Studie an europäischen Kinderkliniken ergeben hatte, dass 50-90% der Arzneimittel bei Kindern "off-label" angewendet werden, und zwar in erster Linie deshalb, weil sie für Kinder gar nicht geprüft wurden. Im Intensivbereich auf Säuglingsstationen wurden sogar 90% off-label verwendet.

Die neue ICH/CPMP-Guideline „Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population“ (in Kraft seit: 01.01.2001) verlangt jetzt die Vorlage von Daten aus Klinischen Prüfungen bei Kindern vor der Zulassung, wenn:

- das Arzneimittel ausschließlich oder hauptsächlich bei Kindern angewandt werden soll
- ein neues Arzneimittel aufgrund eines neuen Therapie-Effektes oder der einfacheren Darreichungsform (oral statt Injektion) bei Kindern angewendet werden könnte
- das Arzneimittel einen wesentlichen therapeutischen Fortschritt für die Anwendung bei Kindern darstellt

In diesen Fällen ist das Fehlen von Daten durch den Antragsteller zu begründen. Das ist nicht immer ganz einfach.

In der Guideline werden 5 Altersklassen unterschieden: Frühgeborene (Gestationsalter < 36 Wochen), Neugeborene (0 - 27 Tage), Säuglinge (28 Tage - 23 Monate), Kinder (2 - 11 Jahre), Heranwachsende (12 - 17 Jahre). Dabei ist zu beachten, dass



KoLi

Dr. med. G. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

schon im Bereich der Säuglinge die Daten nur sehr bedingt verglichen werden können, da das Zeitintervall relativ breit gewählt wurde.

Schließlich werden 4 Arzneimittelklassen unterschieden, und zwar solche für die Behandlung bei Krankheiten,

- die nur bei Kindern vorkommen,
- hauptsächlich bei Kindern vorkommen, sie besonders schwer betreffen oder einen besonderen Krankheitsverlauf haben,
- bei Erwachsenen wie bei Kindern vorkommen, für die es aber derzeit keine Therapie gibt,
- bei Erwachsenen wie bei Kindern vorkommen, für die es derzeit schon eine Therapie gibt.

. In Deutschland sind nach § 40 Abs. 4 AMG bei Minderjährigen klinische Prüfungen nur erlaubt bei Arzneimitteln die zur Erkennung und Verhütung von Krankheiten bestimmt und angezeigt sind und Prüfungen bei Erwachsenen keine ausreichenden Ergebnisse erbringen. Nach dem Kommentar von Kloesel/Cyran zum AMG ist damit die Prüfung am gesunden Minderjährigen mit diesen Ausnahmen ausgeschlossen, die Anwendung beim kranken Säugling oder Kind „als Heilversuch, aber auch unter den besonderen Voraussetzungen des § 41 als klinische Prüfung zulässig“. Jedoch ist die rechtliche Situation hier noch nicht abschließend zu beurteilen.

Nach der "Better medicines for children"- Publikation der EU-Kommission (28. 2.2002) sollen die "proposed regulatory actions on paediatric medicinal products" darauf gerichtet sein,

- die behördlichen Zulassungen zu beschleunigen
- Forschungsfonds einzurichten
- eine Verbesserung der EU-weiten Transparenz bei der Durchführung klinischer Studien mittels eines pädiatrischen Netzwerkes herbeizuführen (die Vertraulichkeit muss dabei gesichert werden).
- vorhandene Behandlungsmöglichkeiten (inklusive off-label-use) in einer Datenbank zentral zu sammeln
- die Pharmakovigilanz zu verbessern
- eine europäische Expertengruppe einzurichten, die sich mit den regulatorischen, ethischen und klinischen Fragestellungen auseinandersetzt.

Derzeit prüft das BMG die Möglichkeit eines verlängerten Vermarktungsschutzes (12 Monate) im Falle zusätzlich beantragter Indikationen für Kinder, um entsprechende Anreize für den pharmazeutischen Unternehmer zu schaffen.

Ausblick

Welche Vorteile ergeben sich?

- Zugang zu neuen und Verbesserung vorhandener Therapien für Kinder.
- Sicherheit bei den Ärzten in Dosierungshöhe und Dosierungsdauer.
- Sicherheit bei den Patienten aufgrund überprüfter Therapiekonzepte.
- Neue pharmakokinetische und pharmakodynamische Daten in den verschiedenen Altersgruppen.
- 12-monatige Verlängerung der Patentlaufzeit für den Zulassungsinhaber (Original).

Aber folgende Fragen/Probleme ergeben sich:

- CPMP und ICH-Dokumente sind "nur" Guidelines.
- Status des EU-Papiers "Better Medicines for Children" ist fraglich



KoLi

Dr. med. G. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

- Änderung des AMG ist notwendig.
- Was bringt die AMG-Novelle? (GCP-Richtlinie)
- Ist Änderung anderer Gesetze notwendig?
- Gibt es in Deutschland ausreichend Erfahrung mit klinischen Prüfungen an Kindern (Prüfärzte+Personal)?
- Benefit für den pharmazeutischen Unternehmer (Image) ?
- Zusätzliche Verlängerung der Zeitspanne bis zur Zulassung bei Forderungen durch die Behörde.

In der Praxis stellt die „off-label“-Verordnung von Arzneimitteln ein beachtliches Problem dar, weil diese in der Regel zum Ausschluss aus der Erstattungspflicht führt, obwohl der Arzt sogar zu einer solchen Verordnung verpflichtet ist, wenn keine Alternative verfügbar ist.

Hinweis:

Dokument „Better Medicines for Children“ (vom 28.02.2002) im Internet:

http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/docs/Doc2002/feb/cd_pediatrics_en.pdf

und die Kommentare dazu vom Juni 2002:

<http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/docs/Doc2002/june/overchild.pdf>

Diskussion

RA **Wartensleben** machte darauf aufmerksam, dass eine neue Aufklärungspflicht entstanden ist: Der Patient muss jetzt aufgeklärt werden, dass in diesem Falle (off-label Präparate) die Kostenerstattung nur für Sozialhilfeempfänger und Privatversicherte gegeben ist.

Es ist dabei nicht nur der Bereich der Onkologie betroffen, sondern es werden im Bereich der Neurologie ebenfalls seit Jahren erfolgreich off-label Präparate eingesetzt. Die Kassen fordern allerdings jetzt schon hunderttausende Euro Schadenersatz von den Ärzten. Uni-Kliniken wurden schon mit 10 Mio Euro-Forderungen von den Kassen überzogen, wenn es bei der Onkologie zum Einsatz entsprechend teurer Medikamente kam.

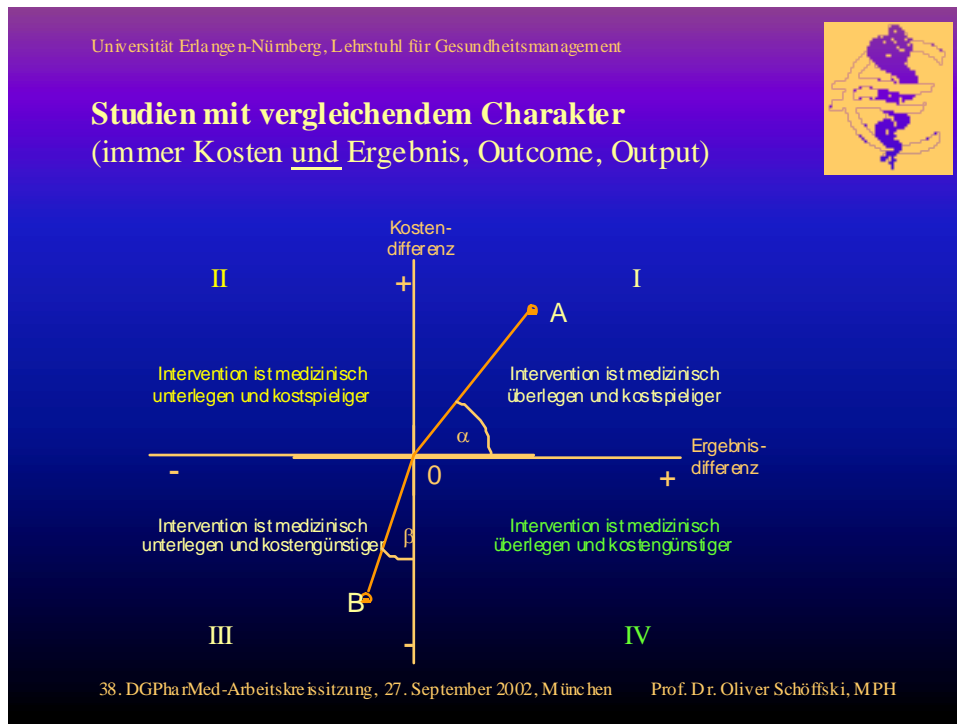
Für künftige Fälle kann Schadenersatzforderungen der Kassen dadurch begegnet werden, dass in die Fachinformation ein Passus aufgenommen wird, nachdem eine entsprechende Kontraindikation lediglich deshalb aufgenommen wurde, weil keine entsprechenden klinischen Prüfungen vorliegen. Der Arzt kann dann das Präparat anwenden, ohne den Widerspruch der Kasse befürchten zu müssen.

Lebensqualität und Pharmaökonomie – Neue Outcome-Parameter bei klinischen Prüfungen?

(Vortragsfolien im Internet)

Dieser nicht sehr oft thematisierte Bereich wurde von Prof. Dr. Oliver **Schöffski**, MPH, Nürnberg locker präsentiert.

Der Untersuchungsansatz ist hier ein ökonomischer, nämlich die negativen Folgen der Knappheit der Mittel möglichst zu mildern und die Effizienz der Behandlung insgesamt zu verbessern. Neben den seltenen Fällen, in denen ein neues Produkt besser *und* billiger ist, hat das Augenmerk der Abwägung den Fällen zu gelten, in denen das neue Produkt besser, aber auch teurer ist. Verteuerungen um den Faktor 10 sind durchaus häufig. Es entsteht dann die Frage: „Welche Quotienten können wir uns noch leisten?“ Nach Schöffski können auch Fälle in Betracht kommen, in denen eine alternative Therapie schlechter, dafür aber erheblich kostengünstiger ist.



Für Gesundheitsökonomische Evaluationen kommen nach Schöffski grundsätzlich zwei Kategorien in Betracht: vergleichende und nicht vergleichende.



KoLi

Dr. med. G. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Universität Erlangen-Nürnberg, Lehrstuhl für Gesundheitsmanagement



Systematik der Studienformen

Gesundheitsökonomische Evaluationen					
nicht vergleichend		vergleichend			
Kosten-Analyse	Krankheits-kosten-Analyse	Kosten-Kosten-Analyse	Kosten-Nutzen-Analyse	Kosten-Wirksamkeits-Analyse	Kosten-Nutzwert-Analyse

38. DGPharmMed-Arbeitskreisitzung, 27. September 2002, München

Prof. Dr. Oliver Schöffski, MPH

Der Begriff **Kosten-Nutzen-Analyse** (Cost-benefit analysis) wird allerdings häufig auch als Überbegriff für alle Evaluationen verwendet. Im engeren Sinne handelt es sich aber um die klassische Form einer (vergleichenden) ökonomischen Evaluation. Sie wird regelmäßig in allen Bereichen außerhalb des Gesundheitswesens angewendet. Ihr Hauptkennzeichen ist, dass sämtliche Kosten und der *gesamte* Nutzen (auch der „intangible“) in Geldeinheiten bewertet werden. Da die Bewertung der intangiblen Effekte in Geldeinheiten problematisch ist, besonders auch im Gesundheitswesen, wird in Deutschland von dieser Studienform abgeraten. Weiterentwicklungen führen jedoch in jüngster Zeit (insbes. in Großbritannien und Skandinavien) zu einer Renaissance dieser Studienform.

Als Kriterium für eine Bewertung kann z.B. die Zahlungsbereitschaft (Willingness-to-pay) genommen werden: „Was darf das kosten?“ „Wie viel teurer darf es sein, wenn es dafür besser ist?“ Die Abwägung oral vs. i.v. ist ein solcher typischer Bewertungsfall. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Zahlungs*bereitschaft* auch von der Zahlungs*fähigkeit* abhängig ist.

Als konzeptionelle Alternativen können gewählt werden: Willingness-to-accept, Frage nach akzeptablen Versicherungsprämien/Steuererhöhungen, Frage nach Prozentsätzen des Einkommens anstelle eines absoluten Geldbetrags u.a..

Die **Kosten-Wirksamkeits-Analyse** (Kosten-Effektivitäts-Analyse, cost-effectiveness analysis) bezeichnet ein anderes Konzept: Wenn, wie es die Regel ist, sich alternative medizinische Maßnahmen sowohl bei den Kosten als auch beim Ergebnis unterscheiden, muss der Quotient aus Kosten und Ergebnis „*gleichnamig*“ gemacht werden. Das Ergebnis wird in „nahe liegenden natürlichen Einheiten“ bewertet, beispielsweise in Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke um x Meter, Reduzierung des Cholesterinspiegels, gewonnene Lebensjahre etc.. Mittels der Division der Kos-



KoLi

Dr. med. G. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

ten durch das quantifizierte Ergebnis erhält man die Kosten pro Ergebniseinheit und kann Alternativen vergleichen.

Auf dieser Basis können verschiedene „QALY-Konzepte“ entwickelt werden, die unterschiedliche mögliche Vorteile abbilden, etwa längeres Überleben bei gleicher Lebensqualität oder größere Lebensqualität bei gleicher Überlebensdauer. Zusätzliche Instrumente (Profil- und Indexinstrumente) können einbezogen werden, um der Komplexität des Gesundheitsgeschehens etwas mehr Rechnung zu tragen. Die Pharmaökonomie braucht möglichst kardinale Messinstrumente, die Krankheitübergreifend angewendet werden können. Von diesen gibt es wenige. Krankheitsübergreifende (generische) Instrumente sind unabhängig von der Erkrankung konzipiert worden (d.h. sie liefern z.B. als Ergebnis die Zahl erfolgreich behandelter Fälle oder die Zahl der Jahre, um die die Überlebensdauer verlängert wurde), sie können demnach bei allen Fragestellungen im Gesundheitswesen eingesetzt werden. Beispiele: SF-36, NHP, SIP, EQ-5D (EuroQol).

Kardinalskalen quantifizieren die Abstände zwischen den Zuständen. Die Kosten können dadurch zu den erreichten Verbesserungen (viel, wenig) ins Verhältnis gesetzt werden. Auch von diesen Messinstrumenten gibt es nur wenige. Beispiele: Health-Status-Index, Index-of-Well-Being, EQ-5D (EuroQol).

Schöffski betonte noch, dass die willingness-to-pay nicht etwa als Kriterium für die Erstattungsfähigkeit benutzt wird, sondern als reines Bewertungsverfahren.



KoLi

Dr. med. G. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Medizinsponsoring – ein kleiner Schritt zur Korruption?

Gratwanderung zwischen Strafgesetz und Pflicht zur Drittmittelakquisition

RA Burkhard Sträter, Aachen

(Vortragsfolien im Internet)

Grundsätzlich ist bei der Förderung von Forschung und Fortbildung durch die pharmazeutische Industrie zu unterscheiden zwischen der Finanzierung von Anwendungsbeobachtungen (AWB) und klinischen Prüfungen einerseits sowie sonstigen Zuwendungen und „Pseudo-Studien“ andererseits. Dabei ist außerdem im Einzelfall nicht ganz leicht zu entscheiden, ob es sich um eine AWB bzw. klinische Prüfung handelt oder nicht. Ebenso ist die Frage der Erstattung schwierig, z.B. ob die entsprechenden Verhältnisse auch bei Niedergelassenen anwendbar sind.

Klinische Prüfungen und AWB sind durch §§ 40, 41 und § 67 AMG geregelt, hinsichtlich der Erstattung gilt für Krankenhäuser §12 SGB V (Generalklausel), für den Niedergelassenen gilt grundsätzlich, dass Erprobungen nicht zu Lasten der Krankenkassen vorgenommen werden dürfen. Erprobungen sind jedoch von AWB zu unterscheiden.

Bei sonstigen Zuwendungen sind für die Krankenhäuser das Antikorruptionsgesetz relevant sowie die Tatbestände Betrug (§263 StGB) und Untreue (§266 StGB), für den niedergelassenen Arzt sind §7 HWG, ebenfalls §263 StGB sowie die Regelungen zur Musterbegrenzung zu beachten.

Die ICH Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice definiert, wodurch man rechtlich zum Sponsor einer Studie wird:

- **1.53 Sponsor:** An individual, company, institution or organisation which takes responsibility for the initiation, management and/or financing of a clinical trial.^{1.54}
Sponsor-Investigator : An individual who both initiates and conducts, alone or with others, a clinical trial, and under whose immediate direction the investigational product is administered to, dispensed to, or used by a subject. The term does not include any person other than an individual (e.g., it does not include a corporation or an agency). The obligations of a sponsor-investigator include both those of a sponsor and those of an investigator.

Förderung von Forschung / Fortbildung durch pharmazeutische Industrie

Bei Studien, die vom Pharmazeutischen Unternehmer in Auftrag gegeben bzw. initiiert werden (Investigator initiated Trials, IIT), ist anhand der relevanten Gesetze zwischen Klinischen Studien und anderen Studien zu unterscheiden. Die maßgeblichen Definitionen finden sich in der neuen GCP-Direktive 2001/20/EC. Sie erwähnt ferner erstmals non-commercial trials und dass diese von großem Wert und zu fördern seien. Jedoch fehlen bisher noch Vorschriften zur Förderung, der Gesetzgeber sollte bei der Herstellung und Kennzeichnung Sonderregelungen schaffen. Auch für solche Trials würde im übrigen AMG §§ 40/41 gelten.

Dennoch bleiben Probleme, z.B. wie viele Einzelversuche in Serie dürfen es denn sein, damit diese nicht doch insgesamt als eine klinische Prüfung anzusehen sind? Nach Ansicht von Sträter ist auf jeden Fall auch für investigator-sponsored studies §§ 40/41 AMG zu beachten, da das AMG überhaupt für alle Studien gelten dürfte.

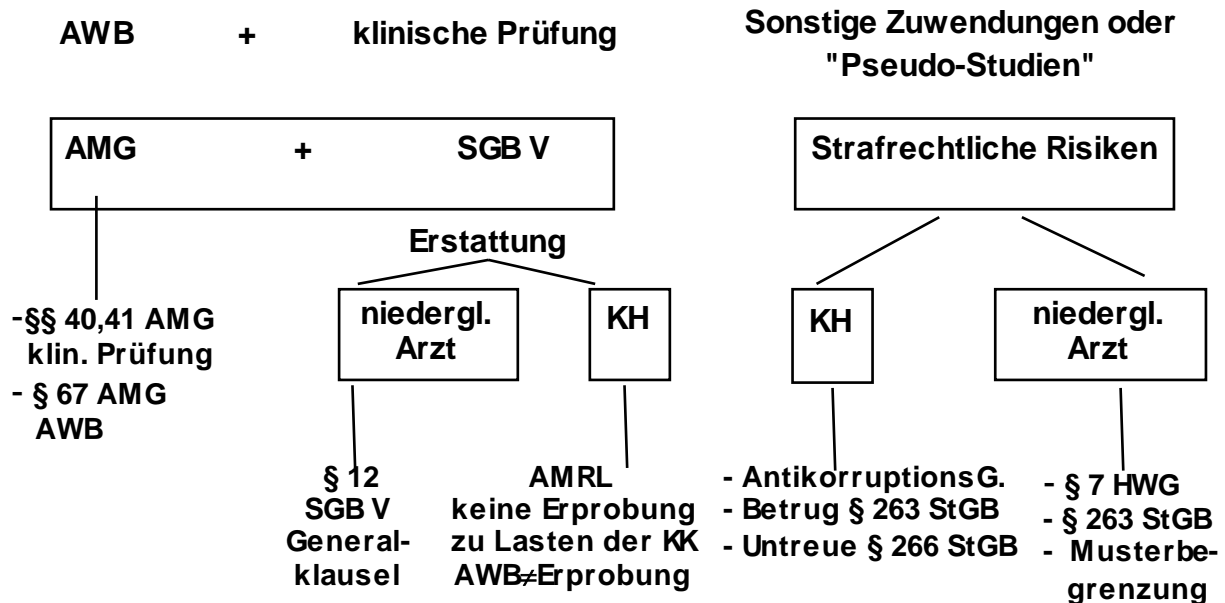
Andererseits ist die Durchführung von klinischen Studien in den Händen der Industrie nach Sträter grundsätzlich sicher eine der besten Lösungen, da dadurch sehr hohe



KoLi

Dr. med. G. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Qualitätsstandards gesetzt werden. Dies sehen anscheinend auch die Versicherer so, die ungern für Studien eintreten, die nicht unter dem Management der Pharma-Industrie laufen.



Will man eine Studie mit Geld ausstatten, ohne dadurch auch formal Sponsor zu werden z.B. weil dann die komplizierten hausinternen SOPs und Guidelines nicht angewendet werden müssen, erfordert dies vor allem einen klaren Vertragstext, in dem die jeweiligen Verantwortlichkeiten genau definiert sind. Erforderlich ist auch eine medizinische Bewertung, die feststellt, dass das Projekt eine Unterstützung verdient, sowie eine Plausibilitätsprüfung. Im übrigen gilt, dass je größer der Einbezug des Geldgebers in die Studie, desto größer wird die Wahrscheinlichkeit rechtlich zum Sponsor zu werden. Andererseits kann natürlich nur ein starker Einbezug gewährleisten, dass das Risiko für Patienten und pharmazeutischen Unternehmer klein gehalten werden.

Etikettierungen, die von vornherein unglaubwürdig sein würden, wie etwa, die betr. Forschung werde um ihrer selbst willen durchgeführt, müssen natürlich ebenfalls vermieden werden. "Unrestricted research grants" würden nur durch Spenden zu realisieren sein. Für solche Spenden könnten wiederum Universitäten keine Bescheinigungen ausstellen. Ebenso sollten Gelder für Studien keinesfalls aus dem Marketing-Budget bezahlt werden. Insgesamt kann festgestellt werden, dass in diesem Bereich noch viele rechtliche Grauzonen vorhanden sind.



KoLi

Dr. med. G. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Bei der Bewertung der verschiedenen Kooperationsformen zur „Förderung von Forschung und Fortbildung“ sind Dienstleistungen von anderen Kooperationsformen zu unterscheiden.

Zu den Dienstleistungen zählen Verträge über klinische Prüfungen/Leistungsbewertungen, Verträge über Anwendungsbeobachtungen sowie sonstige Forschungs-, wissenschaftliche Dienst- und Beratungsleistungen sowie Sponsorverträge.

Die Finanzierung von Kongressteilnahmen, Informationsveranstaltungen und Betriebsbesichtigungen sowie Spenden gehören dagegen zu den „sonstigen“ Kooperationsformen.

Bei möglichen Rechtsverstößen ist juristisch zwischen Bestechung (die zu unrechtmäßigen Handlungen führt, §§ 332, 334 StGB) und Vorteilsnahme (bei ohnehin zu vollziehenden Handlungen, §§ 331, 333 StGB) zu unterscheiden. Um dem Vorwurf von Rechtsverstößen zu entgehen, muss vor allem auf weitestgehende Transparenz geachtet werden. Diese wird in der Regel durch eine förmliche Genehmigung der betr. Maßnahme sichergestellt.

Bei der Vorteilsnahme sind viele Aspekte von Bedeutung, z.B. ob jemand Amtsträger ist oder nicht, dass Vorteile auch immaterieller Natur sein können oder einem Dritten gewährt werden (wodurch die Vorteilsnahme in der Regel nicht neutralisiert wird), ob ein Zusammenhang mit der Dienstausbung und zu einer konkreten Diensthandlung besteht, ob eine Freizeitbeschäftigung oder Nebentätigkeit vorliegt etc.. Im Beamtenrecht ist das generelle Verbot der Annahme von Geschenken zu beachten. Dabei kann auch eine Rolle spielen, ob Geschenke üblich sind oder nicht.

Bei Zuwendungen an Krankenhausärzte sind die Bewirtung von Ärzten, die Erstattung von Reisekosten für berufliche Fortbildung, erweiterte Möglichkeiten der Privatliquidation etc. als materielle Vorteile anzusehen. Eine Erhöhung von Karrierechancen und der wissenschaftlichen Reputation, die Verbesserung der Atmosphäre in Krankenhaus-Abteilungen (z.B. Weihnachtsfeiern) gelten als immaterielle Vorteile. Als Vorteile an Dritte werden Zuwendung von Geldern für Drittmittelkonten und Zuwendungen für Fördervereine und Fachgesellschaften gewertet.

Sofern die betr. Fortbildung oder die Drittmittelverwendung (siehe unten) allerdings durch den Dienstherrn offiziell genehmigt wird, dürfte einer Finanzierung solcher Maßnahmen rechtlich nichts im Wege stehen. Es muss natürlich sichergestellt sein, dass aus der Kongressfahrt keine Vergnügungsreise wird.

Bei der Drittmittelforschung kann ein Verfassungskonflikt konstatiert werden (vgl. das „Heidelberger Urteil“), weil (z.B. in Baden-Württemberg) die Professoren dienstvertraglich zur Einwerbung von Drittmitteln verpflichtet sind. Nach neuester Rechtsprechung muss derjenige allerdings zukünftig keine Nachteile mehr befürchten, der sich genauestens an die Regelungen für Drittmittel hält.

Insgesamt können daraus folgende Empfehlungen und Vorsichtsmaßnahmen bei der Forschungsförderung abgeleitet werden:

Aus verschiedenen Einzelvorschriften kann insgesamt geschlossen werden, dass sich das AMG tatsächlich unmittelbar an den Arzt wendet, obgleich das Arztrecht Ländersache ist.

D.h. auch wenn aufgrund klarer Verträge Korruption ausgeschlossen ist, kann im Einzelfall dennoch Beihilfe oder gar Anstiftung zum Verstoß gegen das AMG die Fol-



KoLi

Dr. med. G. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

ge sein. Die juristischen Risiken sind umso größer, je schwieriger das Argumententkräftet werden kann, die Studie diene eher der besseren Vermarktung als dem wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn.

Der Arzt sollte also zur eigenen Sicherheit und des pharmazeutischen Unternehmers vertraglich verpflichtet werden §§ 41/41 AMG einzuhalten. Man kann, um die Beachtung des AMG durchzusetzen, überdies die Zahlung der zweiten Rate davon abhängig machen, dass das Votum der Ärztekommision vorliegt.

Folgerungen aus der Rechtslage für die Forschungsförderung

1. Schriftlicher Vertrag mit Leistungen und Gegenleistungen, Dokumentationsgebot
2. Vertrag mit der Einrichtung bzw. Genehmigung durch den Dienstherrn
3. Angemessenes Verhältnis zwischen Leistung und Gegenleistung
4. Zahlungsverkehr über offizielle Drittmittelkonten
5. Kein Zusammenhang mit Umsatzgeschäften
6. Beachtung der Besonderheiten des Beamtenrechts.

Wiederholung!!! Niedergelassene Ärzte

Bei Zuwendungen an niedergelassene Ärzte kommen die Finanzierung von Fort- und Weiterbildungen, zur Verfügung gestellte medizinische Geräte, Forschungsförderung und Musterabgabe in Betracht. Strafrechtliche und werberechtliche Risiken liegen hier wie folgt vor:

§263 Betrug zu Lasten der Krankenkassen Gefahr nur bei Direktbelieferung von Ärzten. § 47 AMG

- Rabatte müssen an Krankenkasse weitergegeben werden

Musterabgabe

- § 47 III AMG

2 Muster pro Arzt und Jahr §7 HWG

Zuwendungen und Werbegaben nur bei geringem Wert und zur Verwendung in der ärztlichen Praxis

wissenschaftliche Veranstaltungen: Zuwendung nur „im vertretbaren Rahmen“ und wenn Informationszweck im Vordergrund steht.

-

Wiederholung!!!

Zuwendung an niedergelassene Ärzte

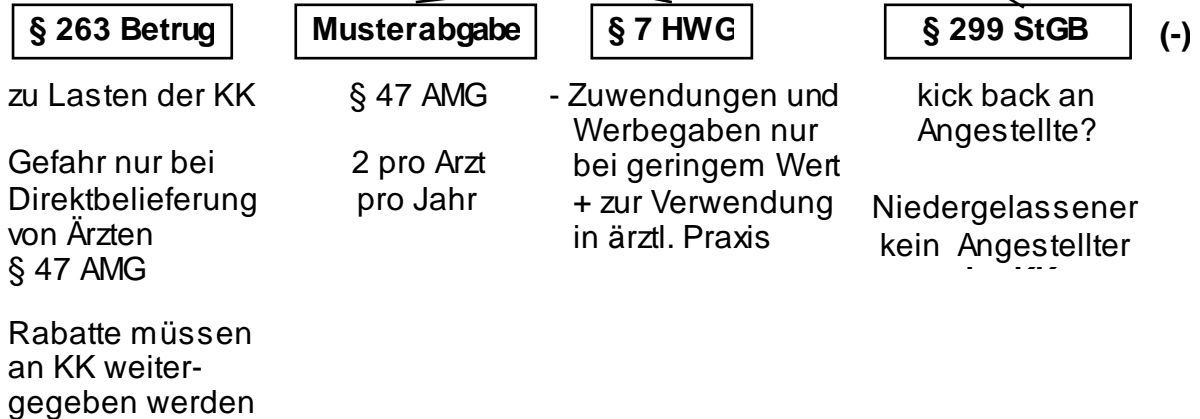


KoLi

Dr. med. G. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

- Fort- und Weiterbildung
 - medizinische Geräte
 - Forschungsförderung
 - Musterabgabe
- refinanziert über AM-Preis

strafrechtlich und werberechtliche Risiken



Nicht einfach ist auch die Frage zu beantworten, ob Arzneimittel in klinischen Prüfungen zu Lasten der GKV verordnet werden dürfen. Dies dürfte nur in Ausnahmefällen zulässig sein.

Betrug in klinischen Prüfungen

(Vortragsfolien im Internet)

Zu Fehlverhalten oder Absicht, Prävention, Erkennung und Konsequenzen nahm Frau Dr. Reinhild **Eberhardt**, Pharmalog-Institut, München Stellung.

Impact of Misconduct (FDA, 2000):

“While scientific misconduct is rare, when it does occur, it affects public confidence in the clinical trial process and raises questions about the effectiveness of trial monitoring and its follow-up by sponsors”.

Prinzipiell ist zu unterscheiden zwischen unabsichtlich und absichtlich gefälschten Daten. Im niedergelassenen Bereich ist Betrug häufiger als in Kliniken. Wo größere Teams beteiligt sind, kommt Betrug seltener vor. Bei unverblindeten Studien ist Betrug häufiger als bei verblindeten. Insgesamt ist Betrug allerdings sehr selten. Nach einer Studie in USA ist mit 1% gefälschten Daten zu rechnen, nach einer Studie der Fa. Höchst mit 0,8%. Die Dunkelziffer ist unbekannt.

Häufigste Prüfarztfehler bei 121 Prüfarzten einer US-Studie	
Keine oder geringe Probleme	49,6%
Einwilligungserklärung	15,7%
Nicht eingeholt	0,8%
Teilweise nicht vorhanden	5,0%
Zu spät eingeholt	4,1%
Sonstige Probleme	5,8%
Unerwünschte Ereignisse	14,1%
Schwere UEs nicht berichtet	5,0%
(andere ?) UEs nicht berichtet	8,3%
UEs nicht korrekt berichtet	0,8%
Andere Datenprobleme	11,6%
Anamnese unvollständig	5,0%
Zu viele Übertragungsfehler	5,0%
Systematische Übertragungsfehler	1,6%
Fehlende Rohdaten	9,9%
Einzelne Patientenakten verloren	5,8%
Allgemein unvollständige Patientenakten	4,1%
Medikamentendokumentation fehlerhaft	9,1%
Ethikvotum fehlt	5,0%
Computerprobleme beim Prüfarzt (wenn Patientenakte auf PC)	2,5%
Nicht alle Studienpatienten berichtet	2,5%
Zusätzliche Experimente am Patienten	1,6%
Betrug	0,8%

Der wirtschaftliche Schaden durch Betrug kann hoch sein, jedenfalls dann, wenn der Betrug sich auf das Ergebnis auswirkt oder wenn durch die erforderliche Herausnahme der betreffenden Patientendaten nach Abschluss der Studie die notwendige Patientenzahl unterschritten wird.



KoLi

Dr. med. G. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Folgen von Zulassungen mit nicht korrekten Daten

Patienten-Risiko

- Geringere Wirksamkeit und / oder schlechtere Verträglichkeit als angenommen

Sponsor-Risiko

- Bessere Wirksamkeit und / oder bessere Verträglichkeit als nach der Datenlage angenommen wird
- Keine Zulassung obwohl vielleicht wirksam / verträglich
- Zulassung obwohl vielleicht unwirksam / unsicher
- Verspätete Zulassung / Wirtschaftlicher Verlust
- Ruhen der Zulassung

Bei der Frage nach den zum Betrug führenden Motiven ergibt sich, dass wissenschaftlicher Druck von geringem Einfluss zu sein scheint. Im Vordergrund stehen wohl finanzielle Vorteile, die durch die Rekrutierung von mehr Patienten erhalten werden können.

Risikofaktoren für

Schlechte Datenqualität

- Überarbeiteter Investigator mit mehreren Studien
- Patientenversorgung hat für das Assistenzpersonal Priorität vor Studiendurchführung
- Sehr schnelle oder sehr langsame Patientenrekrutierung
- Komplexe „schwierige“ Studienprotokolle und verwirrende CRFs

Gefälschte Daten

- Komplizierte, aufwändige Arbeiten für die Prüfstelle
- Hoher Druck zur raschen Patientenrekrutierung
- Wirtschaftlicher Vorteil / hohe Fallhonorare
- Wissenschaftlicher Druck zu Publikationen / spezifischen Ergebnissen

Als Gegenmaßnahmen ist neben stichprobenartigen Überprüfungen und der direkten Ansprache einzelner Patienten ein sorgfältiges Monitoring als sehr wirksam anzusehen, um auch die unbeabsichtigt falschen Daten und allgemeine Schlamperei zu minimieren.

Der Beweis, dass Fälschungen tatsächlich vorliegen, kann im Einzelfall schwer oder unmöglich sein. Es kommt allerdings immer wieder vor, dass Ärzte den Betrug von sich aus eingestehen. In vielen Fällen bleibt man jedoch auf Indizien angewiesen. Auch ist stets die Möglichkeit in Betracht zu ziehen, dass für abweichende Daten auch abweichendes Patientengut die Ursache sein kann. Es lohnt sich also in jedem Falle, abweichende Ergebnisse genauer zu studieren.

In USA wird von der FDA eine schwarze Liste über Ärzte geführt, die bei Studien entsprechend aufgefallen sind und ausgeschlossen wurden. In Deutschland wären solche offiziellen Listen bisher nicht denkbar, zumal wenn, wie in USA offenbar der Fall, unbewiesene Verdachtsfälle enthalten sind. Aber auch in Deutschland werden inoffizielle Listen auffällig gewordener Ärzte geführt.

Das Führen von Listen oder die Mitteilung der Vermutung, dass Betrug vorgekommen ist, sind vor allem deshalb rechtlich problematisch, weil selbstverständlich auch falsche Verdächtigungen die wirtschaftliche und berufliche Existenz eines Arztes

vollkommen und nachhaltig zerstören können. Äußerste Vorsicht ist also geboten. Bisher wurden nur 4 Prüfarzte wegen Betrugs definitiv verurteilt.

Die Vorgehensweise bei Betrug oder begründetem Verdacht sollte bereits im Vertrag mit dem Prüfarzt stehen. Auch das übrige Personal sollte vorbeugend über die Betrugsproblematik informiert werden und sollte dann möglichst auf Unregelmäßigkeiten achten. Es ist anzuraten, für das Durchführen von Studien eine Art SOP für auftretende Verdachtsfälle anzulegen. Präventionsmaßnahmen bis hin zu persönlichen Interviews mit Studien-Patienten können nützlich sein. Die Patienten müssen dem natürlich vorher zustimmen.

Zur Aufdeckung von Betrug können Trendanalysen oder Analysen der Datenverteilung hilfreich sein, Maßnahmen, die natürlich zusätzliche Kosten verursachen. Auch die Ankündigung von Audits und Behördeninspektionen kann hilfreich sein. Unterhalb der strafrechtlichen Ebene können offenbar mit Erfolg GCP-Inspektionen veranlasst werden, um solche Verdachtsfälle aufzuarbeiten. Betrugsfälle können grundsätzlich die laufende Studie gefährden, müssen sie aber bei hinreichend großer Patientenzahl nicht automatisch „kippen“. Man kann ein verdächtiges Prüfzentrum mit entsprechender Begründung aus der Bewertung herausnehmen. Die Daten selbst müssen allerdings mit veröffentlicht werden. Wenn durch den Ausschluss die erforderlichen Fallzahlen unterschritten werden, müssen weitere Patienten rekrutiert werden. Wenn die Studie schon geschlossen war, ist allerdings kaum noch an eine Rettung zu denken.



KoLi

Dr. med. G. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Präventionsmaßnahmen - Verhinderungsstrategien und Vorbeugemaßnahmen

- **Sorgfältige Prüfarztselektion**
Prüfarztverträge mit entsprechenden Hinweisen
Besprechungspunkte beim Monitoring
 - „Ein **MUSS**“: **Training** der Prüfarzte, Monitore und Studien-Assistenzpersonal an der Prüfstelle und regelmäßige Besprechungen des Monitor mit dem Studien-Team
 - **SOP für Monitore / Projektmanager / Statistiker**
bzgl. Betrugs-Verdachtsfällen
 - **Problembewusstsein** der Monitore
Sorgfältiges Monitoring und Kontrolle der Source Data Verification
 - **Originalbefunde**
Kontrolle der Ausdrücke (wenn möglich): prüfen, kopieren, mitnehmen zur zentralen Befundbewertung
 - **subjektive Zielparame-ter**
 - > Patienten-Tagebücher mit Unterschrift von Studienpersonal
 - > Elektronische TagebücherMit spezieller Patienteneinwilligung und Aufwandsentschädigung:
 - > Direkte Telefonkontakte Monitor > Patient ???
 - > persönliche Patienteninterviews in Patientengruppen
 - Sehr **zeitnahe Datenerfassung** und **Data Management** mit programmierter **Data Trend Analyse pro Zentrum**
 - **Data Trend Analysen**
 - Zeitnahe (verblindete) Analyse der Studiendaten bzgl. Verteilung und Varianzen pro Zentrum
(Erfundene Daten haben andere Verteilungsmuster als echte Daten
- bei Verdacht sofortige Information der Monitore)
 - **Audits** stichprobenartig oder bei Verdacht (hierzu Hinweis im Prüfarztvertrag!).
- Behörden-Inspektionen** (hierzu Hinweis im Prüfarztvertrag!).

Fazit:

Studienbetrug wird umso schwieriger, je mehr Studienpersonal an der Studie arbeitet, deshalb ist Studienbetrug in Klinik-Prüfzentren schwieriger als in Praxis-Prüfzentren. Auch bei objektiven Befundausdrucken / Befunden z. B. aus Zentrallabor; EKG, etc. ist ein Nachweis der Untersuchung / Blutabnahme beim **richtigen** Studienpatienten kaum möglich. Betrug ist in klinischen Studien nicht auszuschließen.

Diskussion

RA **Sträter** empfahl bei schwerwiegenden Verstößen eine fristlose Kündigung vorzusehen sowie eine Abmahnung bei geringen Verstößen. Bei Betrugsverdacht ist eine Meldung nach §67 an Überwachungsbehörde, Bundesoberbehörde, Ethikkommission, Ärztlichen Kreisverband, Landesärztekammer, Staatsanwaltschaft anzuraten. Auf solche Meldungen reagieren allerdings in Bayern und auch in anderen Bundesländern die betr. Behörden dem Vernehmen nach oft gar nicht.

Welche Maßnahmen im Einzelnen ergriffen werden sollen, wird meistens mit dem Sponsor abgesprochen. Die Sponsoren haben gewöhnlich nur eine geringe Neigung, die Staatsanwaltschaft einzuschalten, da sie natürlich daran interessiert sind, auch



KoLi

Dr. med. G. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

künftig genügend Ärzte für Studien zu rekrutieren. Die Zurückhaltung von Ärzten wäre ja auch verständlich, wenn sie verstärkt damit rechnen müssten, schon durch einen unbegründeten Verdacht, dem sie ausgesetzt werden, möglicherweise die eigene wirtschaftliche Existenz ruiniert zu sehen und jahrelange Prozessführung gewärtigen zu müssen.

Prüfarztverträge sind übrigens als Dienstverträge anzusehen. Daraus können sich Kündigungs- und Rückforderungsansprüche ergeben. Solche Ansprüche ergeben sich auch dann, wenn die in Aussicht gestellten Fallzahlen nicht erreicht werden.

Gegen den Export von Daten auch über deutsche Prüfarzte (d.h. diese betreffend) in die USA sowie in andere Länder mit niedrigerem Datenschutzniveau kann nach den Worten von RA Sträter derzeit nichts unternommen werden. In USA werden sogar Verdachtsfälle ins Internet gestellt. In Deutschland wurde dagegen eine Röntgenologische Gesellschaft rechtskräftig verurteilt, weil sie eine schwarze Liste geführt hatte, die offenbar öffentlich zugänglich war.

Vortrag im Internet: <http://www.pharmalog.com/deutsch.htm> unter Publikationen: **Fraud and Misconduct in Clinical Trials.**



KoLi

Dr. med. G. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Deklaration von Helsinki 2000

Ist nach Clarification 2002 alles klar? fragte RA Herbert **Wartensleben**, Stolberg

Die Rechtslage hinsichtlich der Verbindlichkeit dieser Deklaration erweist sich bei genauerem Hinsehen als verzwickelt, zumal in verschiedenen Ländern verschiedene Versionen als gültig angesehen werden.

Festzuhalten ist zunächst, dass der Verfasser der Deklaration, der Weltärztebund, durch niemanden autorisiert worden ist, rechtsverbindliche Vorschriften über klinische Versuche zu erlassen. Dennoch muss die nahe liegende Frage, ob demnach die Deklaration rechtlich unverbindlich ist, überraschenderweise verneint werden. Denn die Deklaration ist zwar nicht selbst geltendes Recht, wurde aber verschiedentlich nachträglich dadurch zu geltendem Recht, dass auf die Deklaration in anderen gesetzliche Normen Bezug genommen wird, wodurch sie selbst Normcharakter bekommt, etwa in Erwägungsregeln von EG-Regelungen und in staatlichen Normen. Besonders problematisch wird es, wenn es in einschlägigen Gesetzen außerdem noch heißt: „in der jeweils gültigen Fassung“, denn damit werden auch zukünftige Fassungen der nach wie vor ohne Legitimation weiterentwickelten Deklaration ungeprüft schon jetzt für geltende Rechtsnorm erklärt.

Auch wenn die Deklaration von Helsinki selbst keine geltende Rechtsnorm ist, jedenfalls nicht für Nicht-Ärzte, kann sie gleichwohl zum Gegenstand eines Vertrages gemacht werden. Wenn die Helsinki-Grundsätze für die Qualität einer Studie wichtig sind, ist es auch sinnvoll, eine solche Vertragsvereinbarung zu treffen. Es empfiehlt sich nach Wartensleben, in den Verträgen weiterhin auf die Version Sommerset-West (1996) Bezug zu nehmen. Denn ein aus deutscher Sicht wichtiger Kritikpunkt an der Version von 2000 betrifft die Balance zwischen Individualrecht und Gemeinwohl, die sich insbesondere an den Regelungen zum Placebo-Gebrauch festmachen lässt. In USA war man der Ansicht, dass die Individualrechte bereits zu stark in den Vordergrund gestellt wurden, so dass vernünftige Grundlagenforschung kaum noch möglich sei. In Europa wird dagegen grundsätzlich das Individualrecht über das Gemeinwohl gestellt. Da spiegeln sich also unterschiedliche kulturelle Auffassungen zwischen Europa und USA. Denn in USA ist deutlich die Tendenz da, das Gemeinwohl über das Individuum zu stellen.

Durch eine noch weniger als die Deklaration selbst legitimierte „Note of Clarification on Placebo Controlled Trials“ wird dieses Problem noch weiter verschärft. Während nämlich selbst die Version 2000 die Verwendung von Placebo auf solche Fälle beschränkt sehen will, in denen eine wirksame Alternativtherapie nicht verfügbar ist, möchte die „Note of Clarification“ geradezu das Gegenteil legitimieren, nämlich den Einsatz von Placebo selbst bei vorhandener Alternativtherapie und selbst dann, wenn Schäden durch das Nichtanwendung des Verum nicht ausgeschlossen werden können.

Problematisch ist auch der Anspruch der Version 2000, dass Verleger nur solche Studien zur Publikation annehmen sollen, die der Deklaration konform durchgeführt wurden. Denn zumindest für einen Verleger, der selbst Arzt ist, wäre ein Verstoß gegen diese Empfehlung ein Verstoß gegen Berufsrecht. Die Freiheit und Unabhängigkeit der Wissenschaft würde sicherlich durch eine solche Vorgabe unzulässig eingeschränkt.



KoLi

Dr. med. G. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Es gibt aber auch noch andere problematische Passagen in der Deklaration aus dem Jahre 2000. Z.B. darf nicht in armen Ländern zum Vorteil der reichen Länder klinisch geprüft werden. Man darf nur in solchen Ländern prüfen, in denen man das Arzneimittel später auch verkaufen will. Es stellt sich zudem die Frage, was am Ende einer Studie geschehen soll, die z.B. wegen überragenden Ergebnisses vorzeitig beendet wird. Soll man dann die betroffenen Patienten um z.B. zwei Jahre vertrösten, bis die Zulassung vorliegt? Oder ist man dann verpflichtet, die Studie fortzusetzen, um die Versorgung der betreffenden Patienten sicherzustellen? Denn am Ende der Studie sollen ja alle Patienten dasjenige Präparat erhalten, das sich als am wirksamsten erwiesen hat.

Für den pharmazeutischen Unternehmer ergibt sich hier noch zusätzlich das Problem, dass im Rahmen der Studien die Präparate grundsätzlich kostenlos abzugeben sind. Nach §47 AMG ist auch die Abgabe zum Selbstkostenpreis ausgeschlossen. Kann man daher den pharmazeutischen Unternehmer zwingen, die Prüfung fortzusetzen oder das Präparat weiterhin kostenlos abzugeben, was insbesondere bei teuren biotechnologischen Produkten leicht zum Konkurs des Unternehmers führen könnte?

Obgleich schon zu Zeiten des alten BGA Regelungen erwogen wurden, die in solchen Fällen eine Abgabe gegen Entgelt vorsehen, sind hierzu bis heute keine klaren gesetzlichen Regelungen erlassen worden.

Wartensleben erinnert zusätzlich daran, dass es wohl kaum eine klinische Prüfung auch bei uns in Europa gibt, jedenfalls bei Langzeitbehandlung, in der nicht eine wash-out-Phase vorgesehen ist, und das heißt ja nichts anderes als eine Phase, in der *keine* Behandlung stattfindet und die manchmal 4 oder 6 Wochen oder sogar länger dauert. Dieselbe Ethikkommission, die einerseits Placebo verbietet, hat dann offenbar kein Problem, andererseits eine wash-out-Phase zu fordern.



KoLi

Dr. med. G. Kori-Lindner, München
medizinisch-wissenschaftlicher Service

Internet – Tummelplatz der Agenturen?

(Dieser Vortrag wird im nächsten Heft der DGPharMed News ausführlich dargestellt)

Dr. Klemens **Hügen**, Pharmacia beschäftigte sich eingangs mit diversen Tendenzen im Arzneimittelmarkt, sich des Internets zu bedienen, um direkt an den Patienten heranzutreten sowie die durch das Internet bereitgestellten Ressourcen auch bei der Durchführung klinischer Studien verstärkt – z.B. mobil - zu nutzen.

Den Ärzten stehen zur Zeit eine Fülle von medizinisch-pharmazeutischen Informationsquellen im Internet zur Verfügung. Diese Portale ändern sich allerdings beinahe täglich. Die Entwicklung von Telematik ist dabei recht gut verlaufen.

Derzeit stellen die Pharma-Firmen eine zunehmend größere Anzahl ihrer Studien im Internet ein. Novartis hat gegenwärtig 33% aller Studien im Internet. Bis Ende 2002 sollen sämtliche Studien dort präsent sein. Ferner sollen e-clinical trials (fast ausschließlich im Wege von Outsourcing realisiert) Kosten dramatisch senken und die Zeit variabel gestalten.

Anscheinend würden Phase IV-Trials immer häufiger als effektives Marketing-Werkzeug betrachtet. Das sei nicht nur juristisch ein Problem.

Ein Hauptproblem für die Durchführung klinischer Studien scheint nach wie vor die Gewinnung einer ausreichenden Anzahl motivierter Prüfarzte zu sein. Für die e-trials liegen die Vorteile sehr klar auf Seiten der Firmen, während den Ärzten deutlich mehr Arbeit abverlangt wird, indem sie stärker in das Data Management mit einbezogen werden. Den Ärzten sollten daher bei e-Clinical Trials im Gegenzug mehr Leistungen geboten werden. Die Entwicklung der e-Trials wird aber voraussichtlich zunächst langsam vorankommen. Nach einer entsprechenden Prognose werden im Jahre 2006 web-basierte Studien noch kaum eine Rolle spielen. Hügen ist da allerdings etwas optimistischer. Pharmacia wird 2006 33% der Studien und 46% der neuen Studien im Netz haben.

In der Diskussion wurde zu den Phase IV-Trials klargestellt, dass sie GCP entsprechen müssen und dass es sich dabei nicht um AWBs handelt. Allerdings sollten selbst AWBs den Empfehlungen des BfArM entsprechen, was jedoch anscheinend oft nicht der Fall ist. RA Sträter ergänzte, dass AWBs ohne wiss. Kriterien, d.h. nur zu dem Zweck, mehr Verordnungen zu erhalten, als Verstoß gegen das Antikorruptionsgesetz strafbar sind. Das sei nicht nur eine Frage der Ethik.