

Anforderungen an Klinische Prüfungen durch die 12. AMG Novelle

Haben wissenschaftsgesteuerte Studien noch Zukunft?

Die Sicht der pharmazeutischen Industrie

Hans-Joachim Weber
Lilly Deutschland GmbH
Bad Homburg
Fon: +49 (0) 6172 273-2001
Fax: +49 (0) 6172 273-2182
E-Mail: weber_hans_j@lilly.com

Düsseldorf, 16. Juni 2004



Antworten, auf die es ankommt.

Investigator Initiated Trials

Nichtkommerzielle klinische Prüfungen, die von Wissenschaftlern ohne Beteiligung der pharmazeutischen Industrie durchgeführt werden, können einen hohen Nutzen für die betroffenen Patienten haben

EU-DIRECTIVE (2001/20/EC), (14) der Erwägungen

sofern

- Planung, Durchführung und Berichterstattung im Einklang mit den Grundsätzen der guten klinischen Praxis erfolgen

EU-DIRECTIVE, Artikel 1 (4)

§§40 – 42 AMG sowie Verordnungsentwurf §1 (1)

- die Definitionen von „Sponsor“ und „Prüfer“ und die damit verbundenen Verantwortlichkeiten beachtet werden

EU-DIRECTIVE, Artikel 2 (e) und (f)

§4 (24, 25) AMG sowie Verordnungsentwurf §§7, 10 - 13

- die Kennzeichnung und Bereitstellung der Prüfpräparate akzeptiert sind

EU-DIRECTIVE, Artikel 19 (2)

Verordnungsentwurf §§ 4, 5

Sinn und Zweck

Die EU Direktive (2001/20/EC) gilt für alle Klinische Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen

Ausnahme: nicht-interventionelle Prüfungen (z. B. AWB)

↳ 12. AMG Novelle

↳ Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von Klinischen Prüfungen (GCP-Verordnung)

Damit wird gewährleistet, dass

- **die Rechte, die Sicherheit und das Wohlergehen der betroffenen Personen geschützt werden und**
- **die Ergebnisse der klinischen Prüfung glaubwürdig sind**

VERORDNUNGSENTWURF §1 (1)

IITs – Der Nutzen

„Clinical Trials required by the FDA ... fail to provide much of the information needed to make therapeutic decisions“

HARVARD MEDICAL SCHOOL, NEJM 1993

Zulassungsstudien

Phase I – III

€ 800 Millionen

10 – 12 Jahre

Phase – IV – Forschung

Interventionelle klin. Prüfungen

IITs / TOPs

Nicht-interventionelle Prüfungen

AWBs / PMS

Registries / „Versorgungsforschung“

Epidemiologische Untersuchungen

Zielsetzungen

- Primäres Ziel ... ist die Erprobung, Weiterentwicklung und Verbesserung von Therapieschemata im Rahmen einer notwendigen Behandlung von Krebspatienten
- **Im Mittelpunkt steht der Nutzen für den Patienten**, z.B. durch Erhöhung der Lebensqualität, Verringerung der Toxizität oder Verhinderung von Spätfolgen
- Wesentlicher Aspekt ist die Qualitätssicherung und Verbesserung der Gesamtstrategie der Behandlung

Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
(Diskussionspapier zum Termin im BMG, 1997)

Zielsetzungen klinischer Prüfungen

Der pharmazeutische Hersteller ist Anwalt der Produkte und an produktspezifischem Erkenntnisgewinn interessiert.

⇒ **Produktoptimierung**

- Zulassungsstudien
- Indikationserweiterungen
- Nutzen der Arzneimittel

Der Arzt ist Anwalt der Patienten und an therapeutischen Erkenntnisgewinn interessiert.

⇒ **Therapieoptimierung**

- Nützlichkeit der Patientenversorgung
- Neue Kombinationen in der Onkologie
- Pädiatrische Studien

„Drittmittelforschung ist unverzichtbar“ 98. Dt. Ärztetag

⇒ **Investigator Initiated Trials (IITs)**

ITs - Problemfelder

**(1) Administrative Rahmenbedingungen
und Verantwortlichkeiten**

GCP / AMG – konforme Studien

**(2) Herstellung, Kennzeichnung und
Bereitstellung der Prüfpräparate**

GMP-konforme Qualität und Finanzierung

**(3) Wissenschaftliche Qualität und Unabhängigkeit
der Auftragsforschung**

Biometrie und “Conflict of Research”

(1) IIT – Verantwortlichkeiten

Begriffsbestimmungen

Sponsor ist eine natürliche oder juristische Person, die die **Verantwortung** für die Veranlassung, Organisation und Finanzierung einer klinischen Prüfung bei Menschen übernimmt.

§4 (24), 12. AMG NOVELLE

Prüfer ist ein für die Durchführung der klinischen Prüfung bei Menschen bei einer Prüfstelle verantwortlicher Arzt ...

§4 (25), 12. AMG NOVELLE

Bei einer IIT hat der Prüfarzt als Sponsor die komplette legale und finanzielle Verantwortung für die klinische Prüfung.

(1) Administrative Rahmenbedingungen

Allgemein

- AMG / GCP / Helsinki Deklaration
- Qualifiziertes Personal / geeignete Einrichtungen

Vor der Klinischen Prüfungen

- Nachweis von EudraCT-Nr. und einer Versicherung
- Antragstellungen bei der EK (30 Abschnitte) und bei der BOB (17 Abschnitte) mit den entsprechenden Unterlagen

Während der Klinische Prüfung

- Nachträgliche Änderungen
- Dokumentations- und Mitteilungspflichten (z. B. SUSARs)

Nach der klinischen Prüfung

- Unterrichtung über Beendigung und Abbruch der Studie
- Archivierung wesentlicher Unterlagen

(1) Administrative Rahmenbedingungen

Insbesondere sind nach 12. AMG Novelle bzw. Verordnungsentwurf erforderlich:

- Antragstellungen bei BOB und EK
- Qualifikation der beteiligten Personen
- Erhöhte Anforderung an Dokumentation
- Erhöhte Anforderung an Archivierung
- Berichterstattung von Adverse Events (v.a. SUSARs)
- Patientenversicherung
- Monitoring und Audits
- GCP Inspektionen durch Landesbehörden

(1) Administrative Rahmenbedingungen

„Die Tatbestände für nicht kommerzielle Therapieoptimierungsstudien der Wissenschaftler an deutschen Hochschulen sind den bewährten Verfahren von Forschung und Innovation anzupassen.“

„Die grundsätzliche Gleichbehandlung verschiedener Studienformen ist weder aus Gründen einer verantwortbaren Forschung noch im Interesse der Patienten und Probanden notwendig“

DRUCKSACHE 287/04 des BUNDESRATES

**Zulassungsstudien
vs. Wissenschaftsgesteuerte Studien
vs. Therapieoptimierungsprüfungen**

Gleichbehandlung notwendig hinsichtlich Einordnung als klinische Prüfungen nach AMG



Schutz der Prüfungsteilnehmer und Glaubwürdigkeit der Daten

(1) Administrative Rahmenbedingungen

Möglichkeiten der „Anpassung“ bestehen bei

- Entschlackung der Antragsformulare
- Vereinfachtes Monitoring
- Vereinfachte Computervalidierungssysteme
- Verzicht auf explizite Genehmigungsverfahren: Regelungen jenseits der Erfordernisse der EU – Direktive
- Vereinfachung der komplexen EK – Verfahren bei MC – Studien: bei 52 Eks umständlich, ressourcen- und zeitaufwändig

„Dadurch, dass für jeden betroffenen Mitgliedstaat nur eine einzige Stellungnahme abgegeben wird, verringert sich die Zeit, die bis zum Beginn einer Prüfung verstreicht, ohne dass das Wohl der Prüfteilnehmer gefährdet wird ...“

EU-Direktive, (8) der Erwägungen

...und können helfen, Nachteile für wissenschaftsgesteuerte Studien und den Pharmastandort Deutschland zu vermeiden.

(2) Prüfpräparat: Definition und Antragstellung

Prüfpräparat ist eine Darreichungsform eines **Wirkstoffes** oder **Placebos**, die in einer klinischen Prüfung am Menschen getestet oder als **Vergleichspräparat** verwendet wird.

Antrag bei BoB: ein Dossier zum Prüfpräparat

- a) **Angaben über Qualität und Herstellung**
- b) **Ergebnisse der pharmakologisch-toxikologischen Prüfungen**
- c) vorgesehene Kennzeichnung
- d) Herstellungserlaubnis
- e) Einfuhrerlaubnis, soweit zutreffend
- f) soweit zutreffend, Ergebnisse von bisher durchgeführten klinischen Prüfungen sowie weitere bekannt gewordene klinische Erkenntnisse

§4 (3) des Verordnungsentwurf

- **Pharmazeutisches Dossier (IMPD)**
- **Pharmakologisch-toxikologisches Dossier**

(2) Prüfpräparat: Antragstellung

Abweichend genügt nach §7 (5) des Verordnungsentwurfs für zugelassene Arzneimittel die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC; Fachinformation), wenn es gemäß der Zusammenfassung der Merkmale angewendet werden soll.



„in Label“ Anwendung



„off Label“ Anwendung,

toxikologische Untersuchung

Veränderung des Prüfpräparates (z. B. päd. Studien),

GMP konforme Dokumentation



nicht zugelassenes Arzneimittel: woher kommt das IMPD?

(2) Prüfpräparat: Bereitstellung und Finanzierung

Die Prüfpräparate und gegebenenfalls die zu ihrer Verabreichung verwendeten Vorrichtungen werden vom Sponsor kostenlos zur Verfügung gestellt, es sei denn, die Mitgliedstaaten haben genaue Bedingungen für Ausnahmefälle festgelegt.

Die Mitgliedstaaten teilen der Kommission solche Bedingungen mit.

Artikel 19, EU-Direktive

§137c Abs. 1 SGV bzw. amtliche Begründung / §17 KHG

- Die notwendige stationäre Versorgung der in den Studien einbezogenen Patienten wird vergütet

Amtliche Begründung zu §2 SGB V-Leistungen bzw. AMR, Ziffer 12

- Es ist nicht Aufgabe der Krankenkassen, die medizinische Forschung zu finanzieren
- Erprobungen von Arzneimitteln auf Kosten des Versicherungsträgers sind unzulässig. Dies gilt auch für Erprobungen nach der Zulassung eines Arzneimittels.

Der Deutsche Bundestag erwartet, dass

- bei jeder klinischen Prüfung alle Teilnehmer auch weiterhin die beste erprobte diagnostische und therapeutische Behandlung erhalten, wobei die Verwendung von Placebos in den Fällen nicht ausgeschlossen ist, für die es kein erprobtes diagnostisches oder therapeutisches Verfahren gibt oder sofern dies nach der guten klinischen Praxis erforderlich ist und das Ergebnis der Nutzen-Risiko-Abwägung nicht negativ beeinflusst,
- der Leistungsanspruch der Versicherten nach den Vorschriften des Dritten Kapitels des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) auf eine medizinisch indizierte Behandlung mit im jeweiligen Indikationsgebiet zugelassenen Arzneimitteln oder mit vom Gemeinsamen Bundesausschuss nach § 135 SGB V anerkannten Untersuchungs- und Behandlungsmethoden auch in den Fällen erfüllt wird, in denen die Versorgung im Rahmen einer Erprobung durchgeführt wird. Insofern wird die Notwendigkeit einer Anpassung von Ziffer 12 der Arzneimittelrichtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 92 Abs. 1 Nr. 6 SGB V gesehen.

Berlin, den 31. März 2004

Der Ausschuss für Gesundheit und Soziale Sicherung

(3) Wissenschaftliche Qualität

Relevanz der klin. Prüfung und ihrer Planung

- IITs schaffen therapeutische oder diagnostische Daten und sind von hohem Nutzen für Patienten
- Auch TOPs orientieren sich an den gültigen Kriterien des Erkenntnisgewinns ...
- ... und berücksichtigen dabei die **Biometrie**



Pilotstudien („Phase I / II“ analog) sind notwendig und dienen der Hypothesengenerierung

Eine Verbesserung des therapeutischen Standards erfordert konfirmatorische Studien („Phase III“ analog)

(3) Grenzen wissenschaftlicher Qualität

„Wacklige Evidenzen“

„Verirrte“ Studien
FAZ 11/99

... viele therapeutische Irrwege ergeben sich vor allem daraus, dass klinische Studien mit ungenügend großen Fallzahlen vorgenommen wurden

„Faule“ Studien
DZI 08/03

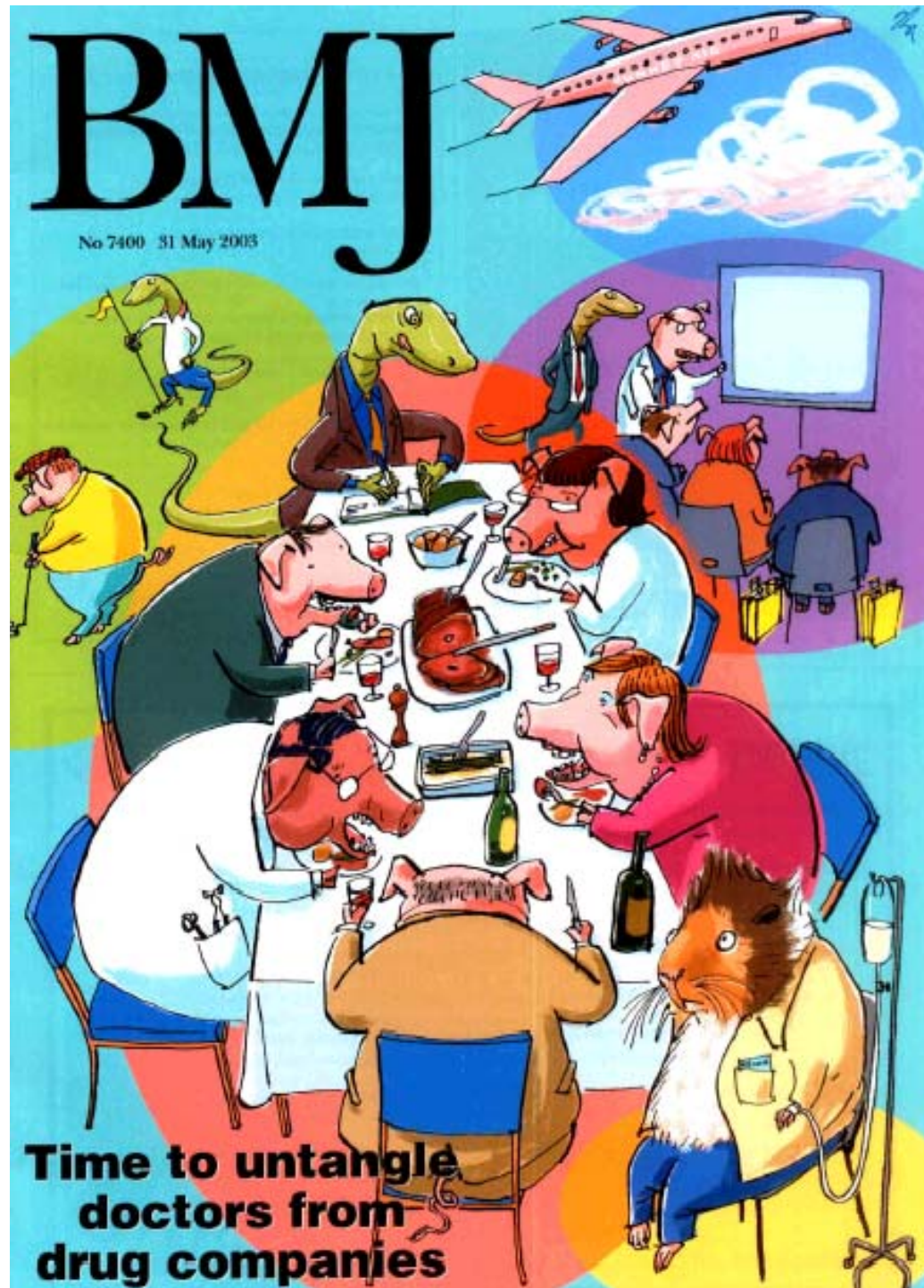
... so dass sich Biostatistiker bei der Interpretation die Haare raufen. Streng genommen ist ihr Ergebnis nichts wert – auch ein Betrug an den Patienten ...

Forschung, die dem Erkenntnisgewinn dient bleibt außen vor ... Eine solche Studie ist nur ein Marketing-Argument, aber keine Wissenschaft.

BREMER ÄRZTEJOURNAL

BMJ

No 7400 31 May 2003



**Time to untangle
doctors from
drug companies**

(3) Wissenschaftliche Qualität und Unabhängigkeit der Auftragsforschung

- Drittmittelforschung ist unverzichtbar

98. DEUTSCHER ÄRZTETAG, 1995

- Bei Zuwendungen von Firmen muss darauf geachtet werden, dass die Weichenstellungen für Fortschritte in Wissenschaft und Forschung keinesfalls primären Gewinninteressen von Firmen untergeordnet wird.

100. DEUTSCHER ÄRZTETAG, 1997

- Zur Freiheit in der Auftragsforschung

52. HOCHSCHULVERBANDSTAG, 2002

- Wahrung der Unabhängigkeit bei der Zusammenarbeit mit Dritten

BERUFSORDNUNG DER BUNDESÄRZTEKAMMER, 2003

- Kodex der Mitglieder des Vereins „Freiwillige Selbstkontrolle für die Arzneimittelindustrie e. V.

BUNDESANZEIGER, 2004

(3) Prinzipien Medizinischer Forschung

Durchführung von Forschungsprojekten

- Klinische Prüfungen oder AWBs haben den Zweck, wissenschaftliche Fragestellungen zu beantworten ...
- ... aber nicht den Zweck, den Umsatz zu steigern

Finanzierung der Forschungsprojekte

- Zahlungen erfolgen ausschließlich, um die von den Ärzten erbrachten Leistungen zu kompensieren ...
- ... aber nicht um ein Verschreibungsverhalten oder den Erwerb von Erfahrungen mit dem Produkt zu belohnen

Publikation der Forschungsergebnisse

- Alle erhobenen Daten werden publiziert, welche für den Patienten wichtig sind
- ... positive und negative Daten ... objektiv und balanciert

modifiziert nach: RESOLUTION des 52. HOCHSCHULVERBANDTAGES, BERUFSORDNUNG der BUNDESÄRZTEKAMMER, FS ARZNEIMITTELINDUSTRIE-KODEX u. a.

IITs - Das Regelwerk

Law

Verordnungen
Regulations

Richtlinien
Directives

Entscheidungen
Decisions

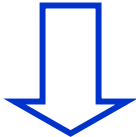
„Soft law“

Empfehlungen
Guidelines

Mitteilungen
Communications



Prüfarzt



Sponsor



IIT – „Positive Thinking“

- The death of academic clinical trials

THE LANCET, May 3 2003



oder

- „Der Deutsche Hochschulverband hält die Forschung mit Mitteln Dritter für einen unerlässlichen und außerordentlich wichtigen Beitrag zur Forschungsfinanzierung“

52. HOCHSCHULVERBANDSTAG, 2002

- Klinische Prüfungen sind bei uns mit der 12. AMG Novelle eindeutig geregelt, hochqualifiziert und effizient

BOTSCHAFT der FILIALE an HQ

IIT – Schlussfolgerungen

Es gibt noch einiges zu tun:

- Ausbildung med. Personals zu klinischen Prüfungen
z. B. Medizinstudium, KKS Fortbildungsprogramme
- Qualifiziertes Personal, professionelle Infrastrukturen

KKS

- Akademische Abteilungen \longleftrightarrow KKS
*wissenschaftliche Leitung
und Kontrolle* *organisatorische und
administrative Kontrolle*
- IITS mit kooperativen Studiengruppen für adäquate Fallzahlen
- Kompromissbereitschaft und Beratung der Behörden hinsichtlich
- Größerer personeller und finanzieller Aufwand

 **Weniger und bessere Studien**