



Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
53175 Bonn

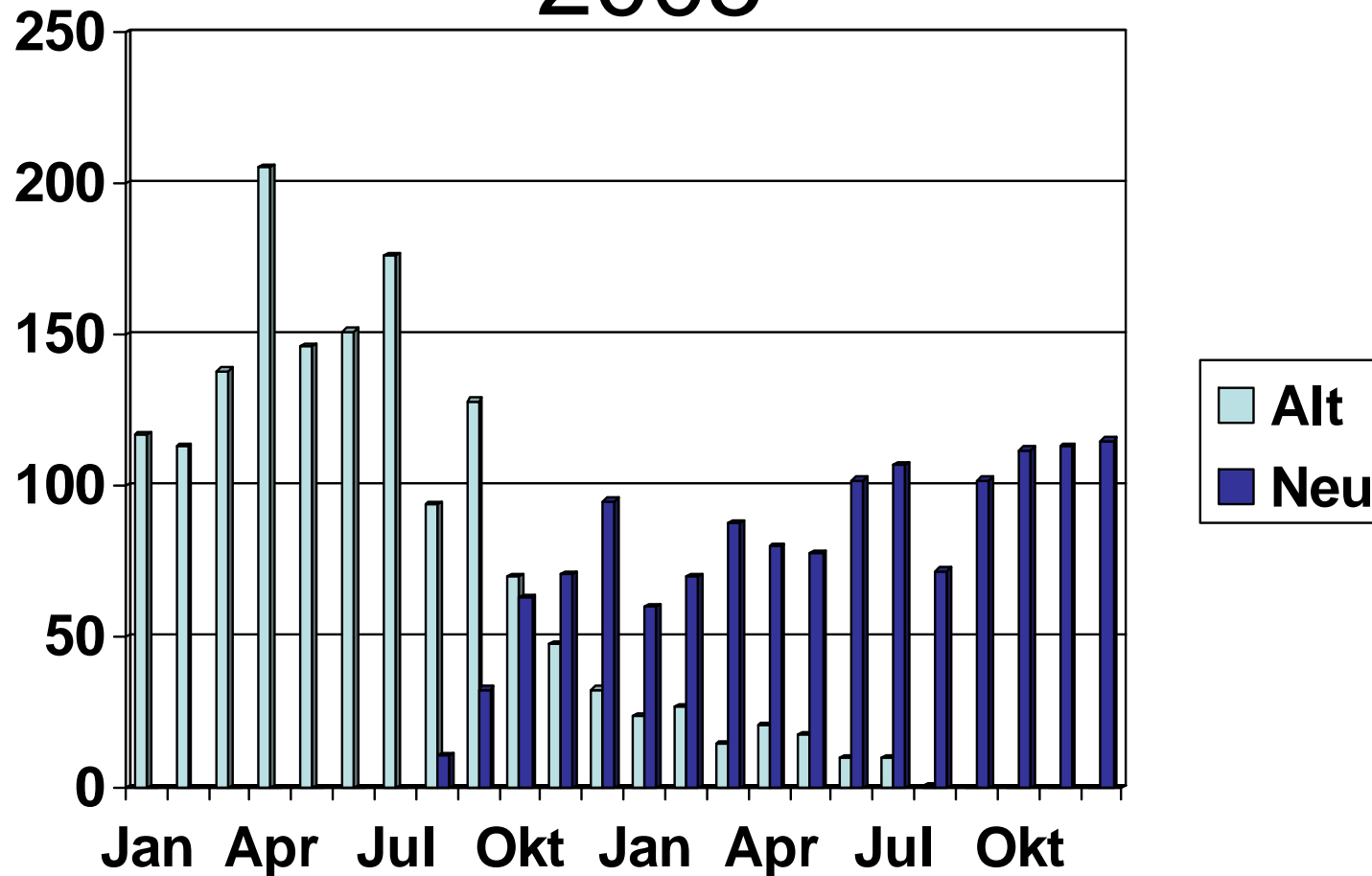


Berlin  
09.06.2006

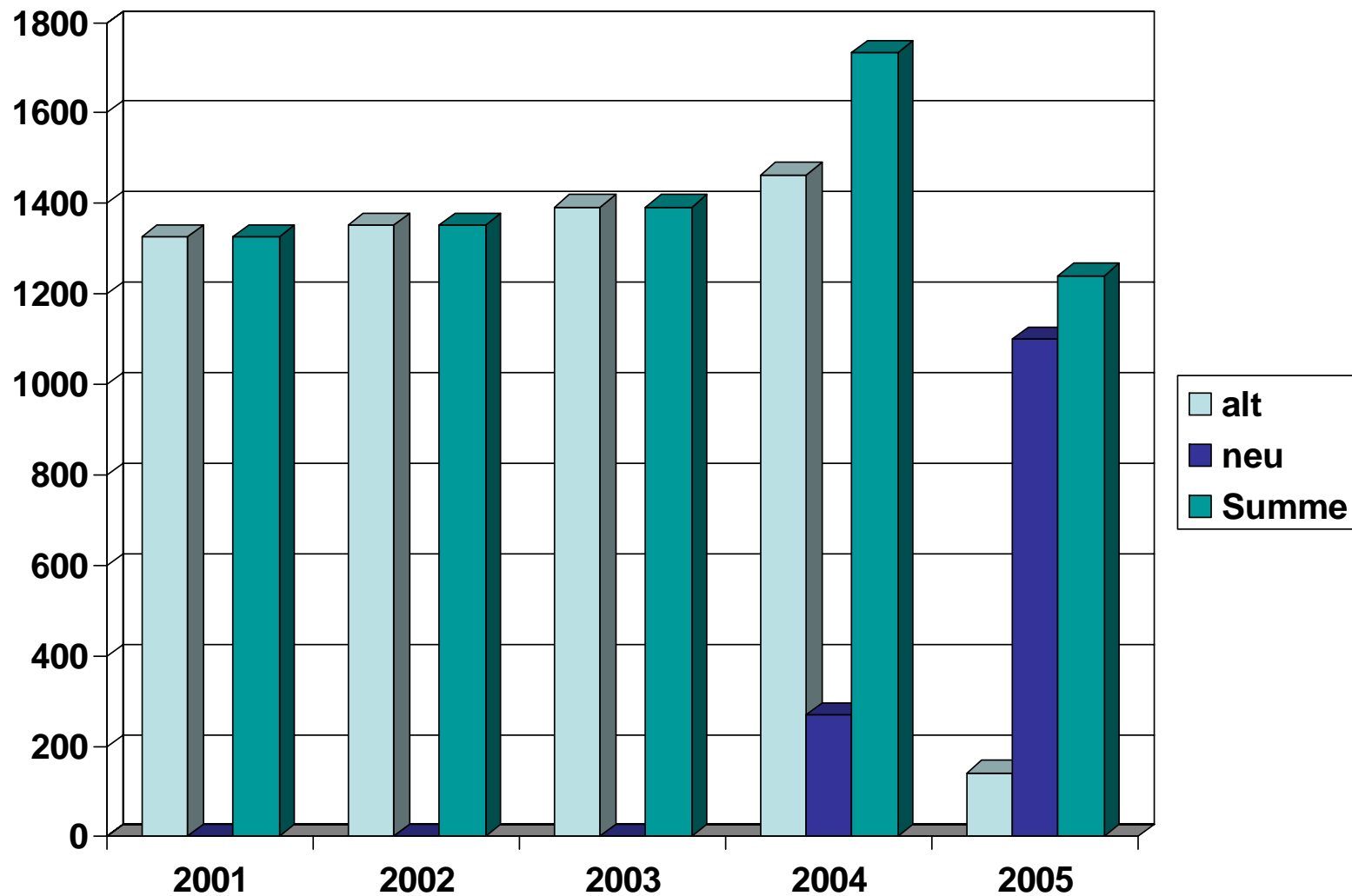
1

[klinpruefung@bfarm.de](mailto:klinpruefung@bfarm.de)

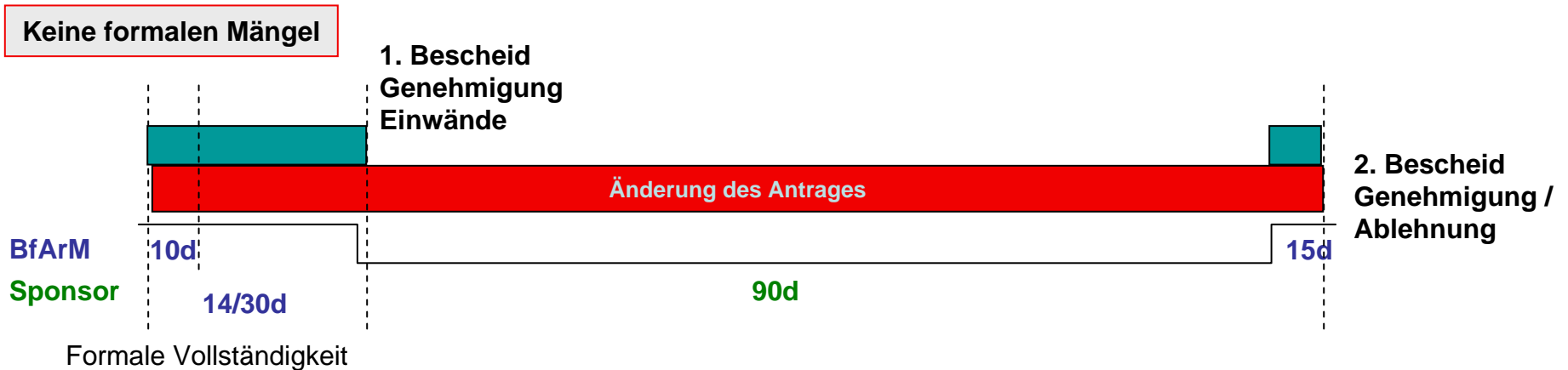
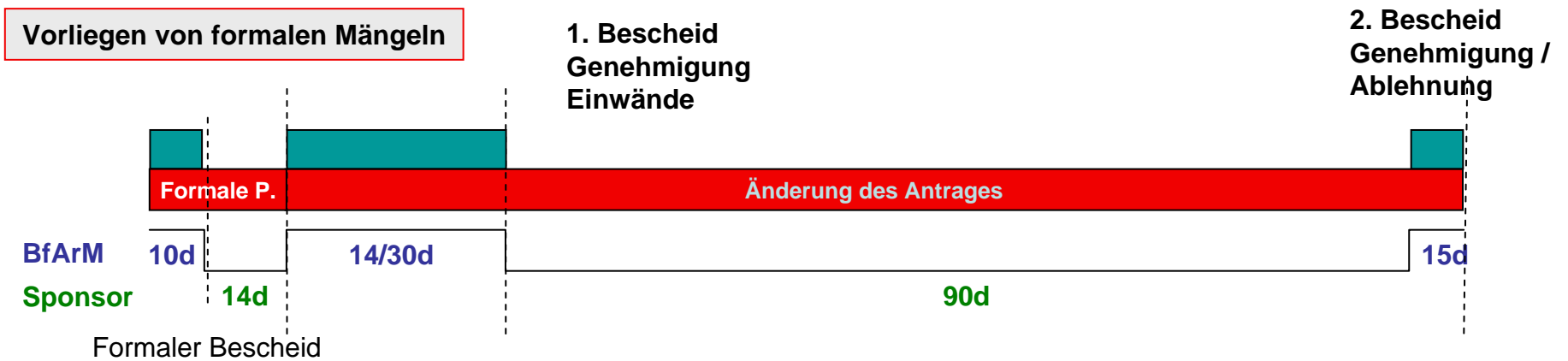
# Übergang vom alten Vorlageverfahren auf das neue Genehmigungsverfahren 2004 / 2005



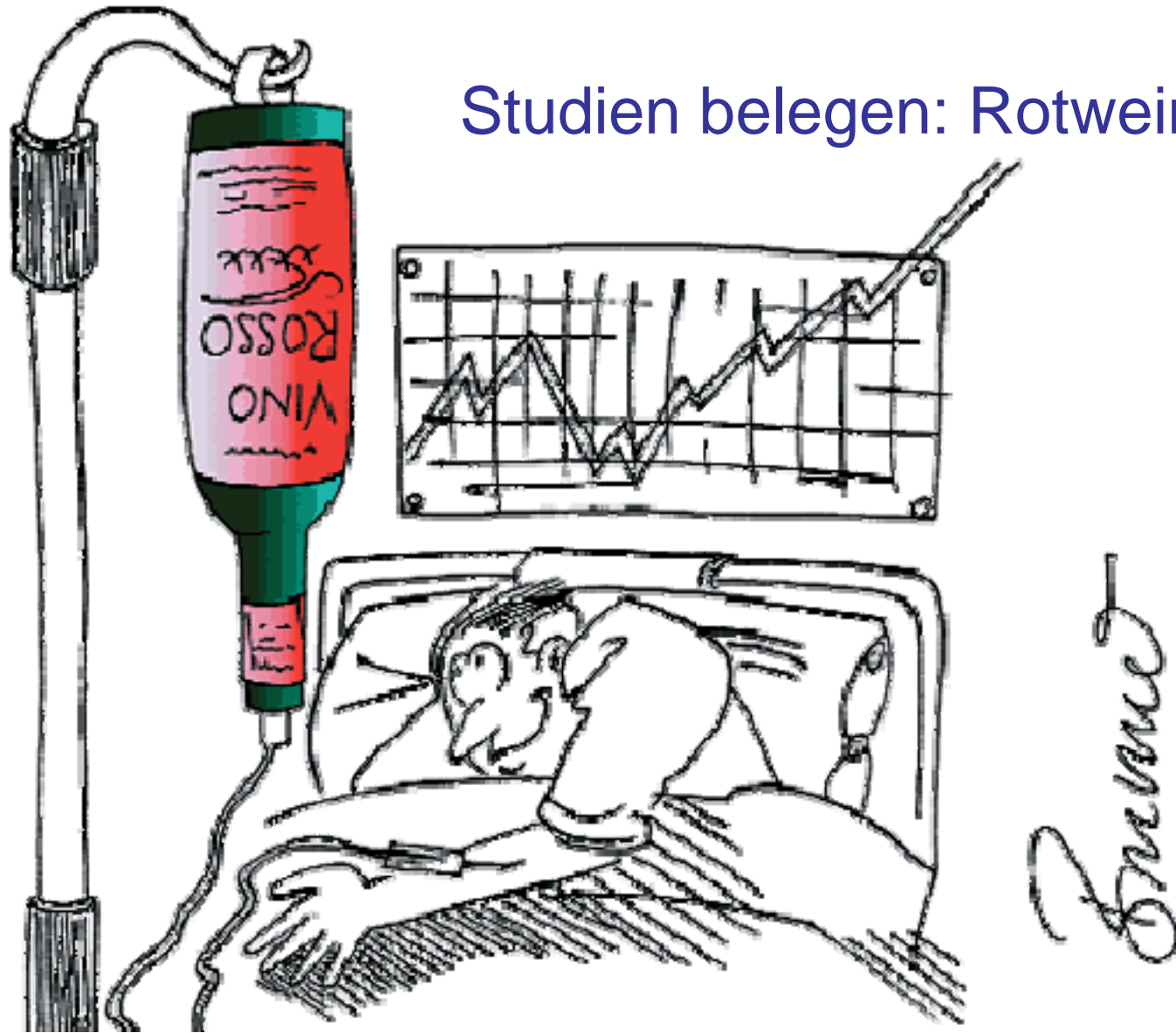
# Klinische Prüfungen 2001 - 2005



# Verfahrensfristen (§ 9 GCP-VO)



# Studien belegen: Rotwein ist gesund



Deutsches Ärzteblatt 100, Ausgabe 5 vom 31.01.2003,  
Seite A-228 / B-206 / C-198

# Arzneimittelprüfung?

## **Title:**

**Effect of wine extract on blood pressure in healthy subjects**

IMP: grape polyphenols (560 / 280 / 0 mg daily)

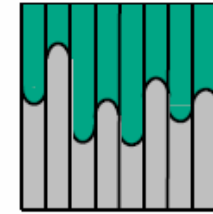
„The active ingredient is a red wine extract and will be added to the test product (yoghurt-based)“

Study design: placebo-controlled, cross-over

Study duration: 3x 4 weeks



# INFOS



Numéro 54 – Avril 2003

## Bulletin d'information du Département de Pharmacologie du CHU de Bordeaux

---

### . Suspension de l'autorisation de mise sur le marché d Exolise®

Exolise® est un extrait hydro-alcoolique fort de feuilles de thé vert (*Camellia sinensis*), utilisé en complément de régimes amaigrissants. Depuis 1999, treize cas d'atteinte hépatique, dont quatre graves, ont été signalés : neuf en France et quatre en Espagne. Ces hépatites, rares (la fréquence estimée serait de 1 cas pour 100 000 boîtes vendues), apparaissent le plus souvent autour de 2 mois après le début du traitement. Si, pour la plupart des cas l'évolution a été favorable, dans un cas une greffe hépatique a été nécessaire.

En Espagne, l'AMM a également été suspendue ; par ailleurs, les laboratoires Arkopharma ont

# Arzneimittelprüfung?

## Craneberry juice as an adjuvant treatment for bladder infection



l... e (750 / 250



# Arzneimittelprüfung?

- AVIS de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments

6.4.2004

- ...la consommation des jus de *Vaccinium macrocarpum* (contenant 36 mg de proanthocyanidines mesurées) entraîne une diminution de la fréquence des infections urinaires dues à certains uropathogènes...



Anzeigen Google-Suche 08.06.06

### [Cranberry](#)

natürliche Hilfe für die Harnwege  
in Original US Qualität  
[www.vitamedizin.com](http://www.vitamedizin.com)

### [Cranberry günstig kaufen](#)

Riesenauswahl zu Niedrigpreisen  
Kostenloser Käuferschutz bis €400  
[www.ebay.de](http://www.ebay.de)

### [Cranberrysaftpulver](#)

36 mg Proanthocyanidine pro  
Beutel  
Urovit(R)-nur das Original ist echt  
[www.urovit.de](http://www.urovit.de)

### [Cranberry Kapseln](#)

Pharmazeutisches Qualitäts-  
Produkt. Naturwarenversand  
[www.elcompra.de](http://www.elcompra.de)

### [Cranberry original USA](#)

Hochwertige Cranberry-Kapseln für  
Ihr Wohlbefinden zum Top-Preis  
[www.Wunderkraeuter.de](http://www.Wunderkraeuter.de)

### [Cranberry Kapseln](#)

natürlich gegen Blasenentzündung  
und Harnwegsinfektion  
[www.apia.com](http://www.apia.com)

## **Cranberry und Blasengesundheit**

Cranberries enthalten eine  
Vielzahl von sekundären  
Pflanzenstoffen. Dazu zählt auch  
der wichtige Inhaltsstoff  
**Proanthocyanidin.**

Proanthocyanidine wurden als die  
Pflanzenstoffe in der Cranberry  
identifiziert, die für die positiven  
Eigenschaften der  
**Gesunderhaltung der  
Harnwege** verantwortlich sind

## F.A.C. Gren (1798) System der Pharmakologie

- **Nahrungsmittel (*Alimenta*) und Arzneimittel unterscheiden sich bloß durch ihre Bestimmung und ihren Zweck. Jenes sind Stoffe, die die Fähigkeit besitzen, die durch die Functionen des Körpers verlohren gehenden Teile zu ersetzen; dies können auch Arzneimittel tun, so wie hinwiederum auch Nahrungsmittel als Arzneimittel wirken können.**

## **Sedalipid® Filmtabletten**

Ap

Zus.: 1 Filmtbl. enth.: Magnesium-pyridoxal-5'-phosphat-glutamat 50 mg.

Anw.: Primäre u. sekundäre Hyperlipoproteinämien.

Dos.: 3mal tgl. 1 Filmtbl. unmittelbar vor oder zu den Mahlzeiten mit etwas Flüssigkeit einnehmen. Bei verzögertem Wirkungseintritt kann die Dosis initial entsprechend erhöht werden.

100 Filmtbl. (N3) € 42,85

Rote Liste Online 29.12.2003



Kasteellaan 1,  
5324 JR Ammerzoden  
Postbus 95,  
5324 ZH Ammerzoden  
tel. 073-5999000  
fax 073-5999019

## **Sedalipid** (voedingssupplement)

Magnesium-Pyridoxal-5'-Phosphaat-Glutaminaat 150 mg

Werking:

Sedalipid is een synthese van stoffen die lichaamseigen zijn.

De combinatie zorgt voor een verantwoord vet- en cholesterolgehalte.

<http://www.homeoropa.nl/producten> 29.12.2003

# ESF/EMRC Exploratory Workshop

## Development of novel cancer chemopreventive agents in Europe

### Heidelberg, 18-20 September 2005



**dkfz.**

DEUTSCHES  
KREBSFORSCHUNGSZENTRUM  
IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT

## NSAID reduces risk of oral cancer

Hazard ratio 0.47,  
 $p < 0.0001$

Non-steroidal anti-  
inflammatory drugs and  
the risk of oral cancer: a  
nested case-control study  
J. Sudbø et al.  
Lancet 366:1359-66, 2005

DIE  WELT

WWW.WELT.DE

16. JAN. 2006

FORSCHUNGSBETRUG

**Krebsstudie komplett erfunden**

Ein norwegischer Krebsforscher hat Fälschungen eingestanden. In einem Beitrag für die Fachzeitschrift „The Lancet“ habe er Daten von angeblichen Patienten mit Mundkrebs frei erfunden. Der Name des Wissenschaftlers wurde nicht genannt. In der Veröffentlichung vom Oktober 2005 hieß es, ein bestimmtes Medikament könne das Risiko eines Mundkrebsleidens verringern. Dabei wurde auf Forschungsergebnisse

## **Bericht von der 2. Sitzung der Gemeinsamen Arbeitsgruppe aus Vertretern des Vorstandes des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen, der Bundesoberbehörden und des VFA vom 09. Juni 2006**

### **1. Meldung von SUSARs**

Die Zahl der Nebenwirkungsmeldung ist für Ethik-Kommissionen und BOB ein großes Problem. Nur etwa 10% der eingehenden SUSAR-Meldungen sind wirklich SUSARs. Die restlichen 90 % sind „expected“ oder „events“ ohne Kausalzusammenhang und entsprechen nicht den Kriterien für SUSAR.

Die Sponsoren halten sich für verpflichtet, alle Ihnen bekannt gewordenen Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die von einem Angehörigen der Gesundheitsberufe gemeldet werden, entsprechend den gesetzlichen Regelungen anzuzeigen. Dies gilt auch für SUSARs, falls die gemeldete unerwünschte Arzneimittelwirkung als „unexpected“ bewertet ist. Das Problem sind hierbei insbesondere Spontanberichte bei Studien mit zugelassenen Arzneimitteln, bei denen in großem Umfang aus den USA Meldungen über beobachtete SUSARs eingehen, die in vielen Fällen die deutschen Kriterien für SUSAR nicht erfüllen. Aufgrund der Bewertung durch den Arzt in den USA müssen die Firmen jedoch solche Meldungen weitergeben und haben keine andere Wahl Ethik-Kommissionen und BfArM rufen zu einer verstärkten Schulung von Prüfärzten auf, damit zumindest bei Prüfärzten solche „Fehleinschätzungen“ bzgl. der Kausalitätsbeurteilung vermieden werden können.

Die unterschiedliche Interpretation der gesetzlichen Grundlagen führt zu einer uneinheitlichen Meldepraxis der pharmazeutischer Unternehmer.

Eine Änderungsmöglichkeit besteht darin, dass für in der EU bereits zugelassene Substanzen die Meldepflicht auf SUSARs aus der betroffenen Studie beschränkt werden soll. Dabei orientiert sich der Vorschlag an den Vorgaben der EU-Guidance ENTR/CT3 § 5.1.1.1. Da diese mit ausdrücklichem Auftrag des europäischen Gesetzgebers zur Interpretation der in der Richtlinie 2001/20/EG dargelegten Vorgaben erstellt wurde, und der Richtlinien text in die GCP-Verordnung übernommen wurde, sollte es auch ohne Änderung der gesetzlichen Vorschriften möglich sein, den eröffneten Interpretationsvorschlag zu nutzen.

Möglicherweise ist für eine solche Änderung des Meldeverhaltens auch eine Änderung der GCP-Verordnung notwendig sei.

Zur Verbesserung der Qualität der Meldungen wird eine Veranstaltung im Rahmen der Reihe „BfArM im Dialog“ angeregt. Dabei sollen auf die allseits bestehenden „Qualitätsprobleme“ bei der Generierung von SUSAR-Meldungen verwiesen und es sollen entsprechende Verbesserungsvorschläge erarbeitet werden. Im Vorfeld einer solchen Veranstaltung sollten weitere Interessengruppen in ein Vorbereitungsgespräch einbezogen werden. Das BfArM könnte den Rahmen der Veranstaltung für eine entsprechende Bekanntmachung nutzen, um diese Qualitätsmängel kenntlich zu machen und die erarbeiteten Lösungswege zu veröffentlichen.

Zur Frage der anstehenden Überarbeitung der GCP-Verordnung sehen alle Beteiligten einen Änderungsbedarf im Zusammenhang mit SUSARs. Dabei unterstützen alle Vertreter der Arbeitsgruppe die im Schreiben des VFA vom 24. Mai 2006 genannte Möglichkeit 2, nach der analog den Vorgaben des § 5.1.6.5 der EU Guidance ENTR/CT3 zukünftig in der GCP-Verordnung die Möglichkeit geschaffen werden soll, sowohl Ethik-Kommissionen als auch Prüfärzte hauptsächlich mit Hilfe von regelmäßigen, kommentierten SUSAR-Listings (halbjährlich) über das Risikoprofil zu informieren. Damit sollen die Ethik-Kommissionen besser in die Lage versetzt werden, ihrer Überwachungspflicht deutscher Zentren

nachzukommen. Dabei müssen nach den Vorgaben der EU Guidance ENTR/CT3 § 5.1.6.5 neben der Einzelfallanzeige von SUSARs aus der betroffenen klinischen Prüfung (beschränkt auf Patienten aus dem jeweiligen Mitgliedstaat) weiterhin zusätzlich alle Hinweise, die das Nutzen-/Risikoverhältnis beeinflussen, innerhalb von maximal 15 Tagen an die Ethik-Kommissionen, die Bundesoberbehörden und die Prüfarzte gemeldet werden. Dies würde auch dem teilweise geäußerten Wunsch verschiedener Ethik-Kommissionen nach aussagefähigen, strukturierten, kommentierten Berichten entsprechen und wird ebenfalls im Bericht der CIOMS Working Group VI (der Bericht ist erhältlich unter dem Link: [http://www.cioms.ch/management\\_of\\_safety\\_information.htm](http://www.cioms.ch/management_of_safety_information.htm)) empfohlen. Um diesen Vorschlag in die Praxis umsetzen zu können, müsste die GCP-Verordnung entsprechend angepasst werden.

## **2. Datenschutz**

Die Notwendigkeit der Identifizierung des Patienten in klinischen Studie und die Pseudonymisierung werfen Probleme auf. Einige Ethik-Kommissionen verlangen im CRF oder auf SAE-Meldebögen den Verzicht auf Initialen und vollständiges Geburtsdatum, um die Identifikation des Betroffenen zu verhindern. Die "4. Bekanntmachung zur Anzeige von Nebenwirkungen und Arzneimittelmisbrauch nach §63b Abs. 1 bis 8 des Arzneimittelgesetzes (AMG) vom 29. April 2005" (gemeinsame Bekanntmachung des BfArM und des PEI) sieht in Abschnitt "4.1 Minimal Kriterien" vor: *"(1) ein identifizierbarer Patient ... Die Identifizierbarkeit des Patienten bedeutet, dass eine der Angaben aus der nachfolgenden Aufzählung ausreichend ist - Initialen, Geburtsdatum, Alter, Geschlecht, Patientennummer. Die Informationen zur Identifizierbarkeit sollten so vollständig wie möglich sein, da diese Voraussetzung für die Aufdeckung und Elimination von Mehrfachmeldungen sind."*

Auch der UAW-Meldebogen des BfArM fragt sowohl die Patienteninitialen als auch das vollständige Geburtsdatum ab. Dieser UAW-Bogen ist mehrfach von Datenschutzbeauftragten durchgesehen und nicht beanstandet worden. Die Angabe des Geburtsdatums soll den Bundesoberbehörden die Möglichkeit geben sicher zu stellen, dass auch bei verschiedenen Meldequellen ein SUSAR eines Patient eindeutig zu identifizieren ist und Doppelmeldungen damit herausgefiltert werden können.

Die gemeinsame Arbeitsgruppe kommt in dieser Frage überein, dass ein entsprechendes Abstimmungsersuchen an die 16 verschiedenen Landesdatenschützer und den Bundesdatenschützer ergehen soll, in dem die Pseudonymisierung über folgende Angaben erfolgen sollte: Identifikationscode und Initialen oder vollständiges Geburtsdatum. Grundvoraussetzung soll ein entsprechender Passus in den Aufklärungsbögen sein, der diese Art der Datenweitergabe beschreibt.

## **3. Musterpatienteneinwilligung**

Ein Entwurf des VfA wird im Rahmen der Grundsatzfragen des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen diskutieren. Dieses Gremium hatte bereits vor einiger Zeit einige Grundsatzpunkte für die Verfassung von Patientenaufklärungsbögen veröffentlicht. Die Ethik-Kommissionen müssen erneut eine interne Diskussion führen, ob die Erstellung bzw. Zustimmung zu einer ausformulierten Musterpatienteneinwilligung, derzeit angezeigt ist.

## **4. Qualifikation von Prüfarzten**

Bei Diabetesstudien lehnen in letzten Zeit Ethik-Kommissionen oft niedergelassene Ärzte als Prüfarzte für diabetologische Studien ab. Die Ethik-Kommissionen ziehen hierfür "Diabetologen" vor. Hier sollte eine Klärung mit den Ärzteverbänden und Ärztekammern derfolgen, die solche Fragen zu regeln haben.

Einige Prüfärzte betreuen so viele Studien parallel, dass dies aus Sicht der Ethik-Kommissionen einer sachgerechten Betreuung entgegenstehen kann. Hier sollte schon die Sponsoren bei der Auswahl von Prüfärzten die erforderliche Sorgfalt walten lassen.

## **5. Abgrenzung Arzneimittel-Lebensmittel**

Die Abgrenzung von Nahrungsergänzungsmittel gegenüber Arzneimitteln bei der Durchführung von Untersuchungen am Menschen bereitet immer wieder. Einige Beispiele (Extrakte aus Rotwein, Grüntee und Cranberry) wurden in der AG vorgestellt (siehe auch powerpoint Präsentation).