

Das Genehmigungsverfahren klinischer Prüfungen von Arzneimitteln bei den Bundesoberbehörden

Hintergrund

Klinische Prüfungen sind für die Entwicklung und Zulassung von Arzneimitteln ein unverzichtbarer Bestandteil. Aber auch nach der Zulassung eines Arzneimittels liefern klinische Prüfungen wichtige Erkenntnisse über Langzeiteffekte der Behandlung oder Daten über Anwendungen außerhalb der zugelassenen Anwendungsbedingungen. Die anerkannten Grundsätze für die Durchführung klinischer Prüfungen am Menschen stützen sich auf den Schutz der Menschenrechte und der Würde des Menschen im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin, wie in der Erklärung von Helsinki in der Fassung von 1996 [1] ausgeführt wird. Die Gute Klinische Praxis (Good Clinical Practice, GCP) umfasst einen Katalog international anerkannter ethischer und wissenschaftlicher Qualitätsanforderungen, die bei der Planung, Durchführung und Dokumentation klinischer Prüfungen an Menschen sowie bei der Berichterstattung über diese Prüfungen eingehalten werden müssen. Die Einhaltung dieser Praxis gewährleistet, dass die Rechte, die Sicherheit und das Wohlergehen der Teilnehmer an klinischen Prüfungen geschützt werden und dass die Ergebnisse der klinischen Prüfungen glaubwürdig sind.

Richtlinien zur Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung klinischer Prüfungen mit Humanarzneimitteln wurden im Rahmen der Internationalen Konferenz zur Harmonisierung 1996 in der Leitlinie E 6 [2] einheitlich

definiert und gelten für Europa, die USA und Japan.

Die Praxis in den Mitgliedsstaaten wies jedoch erhebliche Unterschiede im Hinblick auf die Modalitäten für den Beginn und die Durchführung sowie vor allem hinsichtlich der Anforderungen an die klinische Prüfung auf. Deshalb traten Verzögerungen und Komplikationen auf, die eine wirkungsvolle Durchführung in der Gemeinschaft behinderten. Die Verwaltungsvorschriften für klinische Prüfungen sollten daher vereinfacht und harmonisiert werden, das heißt ein transparentes Verfahren eingeführt und Voraussetzungen für eine effiziente Koordinierung der klinischen Prüfungen durch die betreffenden Stellen in der Europäischen Gemeinschaft geschaffen werden.

Die europäische Richtlinie 2001/20/EG [3] vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedsstaaten über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln dient der Harmonisierung der regulatorischen Anforderungen an klinische Prüfungen von Humanarzneimitteln in den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union (EU). Der Schutz der Prüfungsteilnehmer soll durch eine Risikobewertung auf Grundlage der Ergebnisse präklinischer und klinischer Untersuchungen vor Beginn jeder klinischen Prüfung, der Prüfung durch die Ethik-Kommissionen und der zuständigen Behörden der Mitgliedsstaaten sowie durch die Bestimmungen zum Schutz

persönlicher Daten sichergestellt werden. Die Berücksichtigung international anerkannter Qualitätsanforderungen an Prüfpräparate sowie die Planung, Durchführung und Aufzeichnung klinischer Prüfungen soll die Glaubwürdigkeit der Ergebnisse sicherstellen. Bürokratische Hindernisse zwischen den Mitgliedsstaaten sollen beseitigt und die Durchführung klinischer Prüfungen insbesondere im Fall multinationaler, multizentrischer Prüfungen beschleunigt werden. Die Mitgliedsstaaten, in denen die klinische Prüfung stattfindet, sollen auch über den Inhalt, den Beginn und die Beendigung dieser klinischen Prüfung informiert werden. Über diese Informationen sollen auch alle anderen Mitgliedsstaaten verfügen. Deshalb wurde eine europäische Datenbank (EudraCT) geschaffen, in der diese Angaben unter Einhaltung der Vertraulichkeitsregelungen gesammelt werden. Dadurch ist gewährleistet, dass auch nicht publizierte negative Studienergebnisse bei der Genehmigung einer klinischen Prüfung berücksichtigt werden können.

Die europäische Richtlinie [3] wurde mit Inkrafttreten der 12. AMG-Novelle am 6. August 2004 in deutsches Recht umgesetzt. Mit der 12. AMG-Novelle wurde das Bundesministerium ermächtigt, durch Rechtsverordnungen mit Zustimmung des Bundesrates Regelungen zur Gewährleistung der ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Prüfung und der Erzielung dem wissenschaftlichen Erkenntnisstand entsprechender Unterlagen zu treffen (§ 42

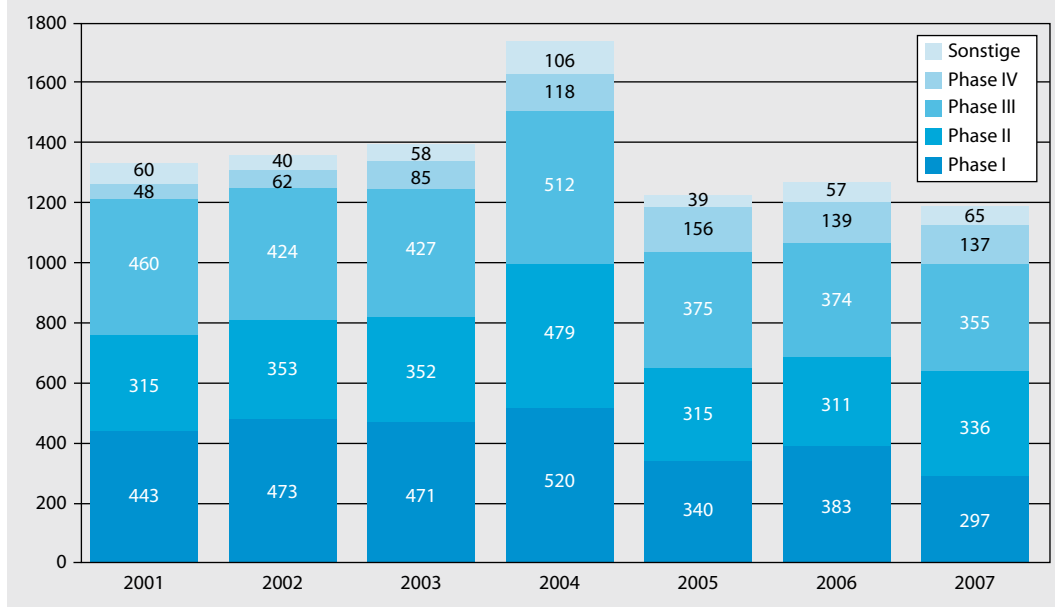


Abb. 1 ◀ Anzahl der beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte beantragten klinischen Prüfungen in den Jahren 2001–2007

Abs. 3 AMG). Diese Rechtsverordnung trat am 12. August 2004 in Form der Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung; GCP-V) [4] in Kraft. Damit änderten sich die gesetzlichen Bestimmungen für die Durchführung klinischer Prüfungen in Deutschland grundlegend. Mit der klinischen Prüfung eines Arzneimittels bei Menschen darf seitdem nur begonnen werden, wenn diese klinische Prüfung durch die zuständige Ethik-Kommission zustimmend bewertet und durch die zuständige Bundesoberbehörde genehmigt wird.

Mit Einführung der neuen Bestimmungen war von vielen Seiten befürchtet worden, dass die klinische Forschung behindert würde. Es wurde sogar eine starke Abnahme der Studienzahl beschrieben [5]. Die amtlichen Zahlen zeigen jedoch – gegenüber dem früheren Vorlageverfahren – nur eine geringfügige Abnahme der Zahl an Genehmigungsanträgen (▣ **Abb. 1**). Die Gesamtzahl der beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) seit dem 6. August 2004 bearbeiteten Genehmigungsanträge wird Anfang des Jahres 2009 die Zahl 5000 überschreiten. Im Paul-Ehrlich-Institut (PEI) sind im gleichen Zeitraum 780 Anträge bearbeitet worden. Die Zahl der Einträge in die europäische Datenbank für klinische Prüfungen bei der

EMA (EudraCT) lag am 19.10.2008 bei zirka 35.000. Deutschland ist mit diesen Zahlen innerhalb der EU führend.

Gesetzliche Grundlagen

Arzneimittelgesetz

Die Paragraphen 40–42a des Arzneimittelgesetzes (AMG) [6] geben die Grundlage für die Arbeit der zuständigen Bundesoberbehörden und der Ethik-Kommissionen sowie gleichzeitig die Ermächtigung für die detaillierten Regelungen der GCP-V. Sie verweisen ausdrücklich auf die Richtlinie 2001/20/EG. Die neu eingeführte Genehmigungspflicht gilt für alle klinischen Prüfungen, soweit diese nicht vor dem 6. August 2004 der für den Leiter der klinischen Prüfung zuständigen Ethik-Kommission vorgelegen haben. Eine Besonderheit des Verfahrens ist die implizite Genehmigung für die Mehrzahl der klinischen Prüfungen. Diese gilt als erteilt, wenn die zuständige Bundesoberbehörde dem Sponsor nicht innerhalb einer gesetzlichen Frist (in der Regel 30 Tage) nach Eingang der Antragsunterlagen Einwände übermittelt.

GCP-Verordnung

Die GCP-V [4] regelt das Genehmigungsverfahren der klinischen Prüfung einschließlich der einzuhaltenden Fristen. Sie wurde durch die Verordnung zur Än-

derung der GCP-V vom 15.3.2006 ergänzt. Durch diese Verordnung wurden die Informationspflichten der zuständigen Bundesoberbehörden hinsichtlich klinischer Prüfungen von Arzneimitteln, die aus einem gentechnisch veränderten Organismus oder einer Kombination von gentechnisch veränderten Organismen bestehen oder solche enthalten, erweitert.

Die grundlegenden Vorschriften sind über die Homepages der zuständigen Bundesoberbehörden (<http://www.pei.de> und <http://www.bfarm.de>) oder der Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz (<http://www.zlg.de>) abrufbar. Die europäischen Regelungen sind in EudraLex – Volume 10, Clinical trials guidelines – zusammengefasst und können abgerufen werden unter http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol10_en.htm.

Definitionen

Klinische Prüfungen

Klinische Prüfungen bei Menschen sind entsprechend dem AMG (§ 4 Abs. 23 AMG) „jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist, klinische oder pharmakologische Wirkungen von Arzneimitteln zu erforschen oder nachzuweisen oder Nebenwirkungen festzustellen oder die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung zu untersuchen, mit dem

Ziel, sich von der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit der Arzneimittel zu überzeugen“. Der Begriff „klinische Prüfung“ schließt daher alle Arzneimittelprüfungen der Phasen 0 bis IV einschließlich sogenannter Therapieoptimierungsstudien ein (■ **Tab. 1**). Abzugrenzen hiervon sind nichtinterventionelle Prüfungen oder Anwendungsbeobachtungen.

Nichtinterventionelle Prüfungen oder Anwendungsbeobachtungen

Anwendungsbeobachtungen (AWBs) sind Untersuchungen, in deren Rahmen Erkenntnisse aus der Behandlung von Personen mit Arzneimitteln gemäß den in der Zulassung festgelegten Angaben für ihre Anwendung anhand epidemiologischer Methoden analysiert werden. Die Behandlung einschließlich der Diagnose und Überwachung erfolgen nicht – wie bei einer klinischen Prüfung – nach einem vorab festgelegten Prüfplan, sondern ausschließlich entsprechend der ärztlichen Praxis. Ziele von AWBs können der Erkenntnisgewinn über Verordnungsverhalten und Verschreibungsgewohnheiten, das Vertiefen von Erkenntnissen über bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter routinemäßiger Anwendung oder das Erweitern der Erkenntnisse innerhalb der zugelassenen Indikation unter den Bedingungen einer routinemäßigen Anwendung sein. Eine systematische Zuordnung zu Behandlungsarmen im Sinne einer Randomisierung sowie die Verwendung von Arzneimitteln außerhalb der zugelassenen Indikation sind im Rahmen von Anwendungsbeobachtungen nicht möglich. Daher sind AWBs in der Regel auch nicht zum Nachweis der Wirksamkeit eines Arzneimittels geeignet. Im Gegensatz zu klinischen Prüfungen müssen Anwendungsbeobachtungen nicht von der zuständigen Bundesoberbehörde genehmigt werden. Allerdings besteht eine unverzügliche Anzeigepflicht (§ 67 Abs. 6 AMG) von Seiten des pharmazeutischen Unternehmers gegenüber den kassenärztlichen Bundesvereinigungen, den Spitzenverbänden der Krankenkassen sowie der zuständigen Bundesoberbehörde. Mit der Anzeige sind Ort, Zeit und Ziel der Anwendungsbeobachtung anzugeben sowie die betei-

Bundesgesundheitsbl 2009 · 52:377–386 DOI 10.1007/s00103-009-0821-9
© Springer Medizin Verlag 2009

J. Schriever · G. Schwarz · C. Steffen · H. Krafft

Das Genehmigungsverfahren klinischer Prüfungen von Arzneimitteln bei den Bundesoberbehörden

Zusammenfassung

Seit 2004 müssen in Deutschland klinische Prüfungen von Arzneimitteln durch die jeweils zuständige Bundesoberbehörde genehmigt werden. Diese Genehmigung ist zusätzlich zur positiven Bewertung durch die zuständige Ethikkommission erforderlich. Zweifellos entsteht durch diese Vorschrift bei Planung und Durchführung einer klinischen Prüfung ein größerer Aufwand an Zeit und Geld. Dem steht gegenüber, dass die Anwendung der Guten Klinischen Praxis den Schutz der Probanden und Patienten erhöht und die Validität der erhobenen Daten sichert. Im vorlie-

genden Beitrag werden die wichtigsten gesetzlichen Grundlagen, die Definitionen, die erforderlichen Unterlagen, der Ablauf des Genehmigungsverfahrens sowie nachträgliche Änderungen dargestellt und die wichtigsten Fundstellen für weiterführende Angaben aufgeführt.

Schlüsselwörter

Gute Klinische Praxis · Klinische Prüfung · Genehmigungsverfahren · Bundesoberbehörden · EudraCT-Datenbank

The authorization of clinical trials by the federal authorities

Abstract

Since 2004, clinical trials of medicinal products have to be approved by the federal authorities in Germany. Authorization is necessary in addition to the favorable opinion of the concerned ethics committee. This procedure has undoubtedly resulted in larger expenditures with respect to time and costs of planning and conducting of clinical trials. However, the implementation of Good Clinical Practice has also increased both safety for the trial subjects and validity of the data. The

most important laws and regulations, definitions, the procedures for submitting a clinical trial application as well as subsequent amendments are described and further information is provided.

Keywords

Good clinical practice · Clinical trials · Submission procedure · Federal authorities · EudraCT database

Tab. 1 Phasen der klinischen Prüfung und deren Hauptziele

| Phase | Hauptziele |
|-------|---|
| 0 | Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Prüfungen mit subtherapeutischen Dosen (z. B. Mikrodosen, exploratory IND) |
| I | Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Verträglichkeit und Sicherheit eines Arzneimittels, in der Regel Prüfungen an gesunden Probanden |
| II | Explorative Prüfungen zum Generieren von Hypothesen, Überprüfung eines Therapiekonzeptes (proof of concept) und Dosisfindung an Patienten |
| III | Konfirmatorische Prüfungen zum Testen einer Hypothese, Wirksamkeitsnachweis in der Regel für die Marktzulassung eines Arzneimittels |
| IV | Langzeitsicherheit, Prüfungen mit zugelassenen Arzneimitteln innerhalb der Zulassungsbedingungen (zugelassene Indikation, zugelassene Dosis usw.) |

gten Ärzte namentlich zu benennen. Das BfArM und das PEI haben gemeinsame Empfehlungen zur Durchführung, Planung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen erarbeitet [7].

Prüfpräparate

Die Bestimmungen des AMG zur klinischen Prüfung von Humanarzneimitteln gelten für alle Prüfpräparate und schließen folgende Arzneimittelgruppen ein:

- Arzneimittel mit chemisch definierten Wirkstoffen,
- biotechnologisch hergestellte Arzneimittel,
- somatische oder xenogene Zelltherapeutika,
- Arzneimittel zur Gentherapie,
- immunologische Arzneimittel wie Impfstoffe, Allergene, Immunsera,
- Blutzubereitungen,
- pflanzliche Arzneimittel,
- radioaktive Arzneimittel,
- homöopathische und anthroposophische Arzneimittel.

Entsprechend der GCP-Verordnung (§ 3 Abs. 3 GCP-V) sind Prüfpräparate „Darreichungsformen von Wirkstoffen oder Placebos, die in einer klinischen Prüfung am Menschen getestet oder als Ver-

gleichspräparate verwendet oder zum Erzeugen bestimmter Reaktionen am Menschen eingesetzt werden. Hierzu gehören Arzneimittel, die nicht zugelassen sind, und zugelassene Arzneimittel, wenn diese im Rahmen einer klinischen Prüfung am Menschen in einer anderen als der zugelassenen Darreichungsform oder für ein nicht zugelassenes Anwendungsgebiet oder zum Erhalt zusätzlicher Informationen über das zugelassene Arzneimittel eingesetzt werden.“

Der Begriff „Prüfpräparate“ umfasst folgende Arzneimittelgruppen:

1. Innerhalb der EU zugelassene Arzneimittel, sofern diese innerhalb der klinischen Prüfung getestet werden.
2. Innerhalb der EU zugelassene Arzneimittel, sofern diese als Vergleichspräparate verwendet werden.
3. Nicht innerhalb der EU zugelassene Arzneimittel (hierzu zählen auch Arzneimittel, die innerhalb der ICH-Region zugelassen sind).
4. Provokationssubstanzen (Wirkstoffe, die in einer klinischen Prüfung eingesetzt werden, um bestimmte Reaktionen am Menschen zu erzeugen).
5. Placebos.

Keine Prüfpräparate sind in der Regel Arzneimittel, die als Bedarfsmedikationen, im Rahmen von Hintergrundtherapien oder als Diagnostika (soweit nicht deren diagnostische Eignung geprüft werden soll) verwendet werden.

Bedarfsmedikationen werden innerhalb des Prüfplanes als erlaubte Komplikation aufgeführt und können den betroffenen Personen bei Bedarf verabreicht werden. In der Regel wird der Gebrauch notwendig bei unzureichendem therapeutischem Effekt (zum Beispiel zusätzliche Gabe eines Analgetikums), bei Auftreten von Nebenwirkungen (zum Beispiel Wachstumsfaktoren bei zytotoxischen Substanzen) oder in Notfallsituationen. Hierunter fallen aber auch Arzneimittel, die prophylaktisch (zum Beispiel Antiemetika bei Chemotherapien) gegeben werden.

Eine Hintergrund- oder Standardtherapie erfolgt in der Regel mit Arzneimitteln, die für diese Indikation auch zugelassen sind. Jedoch ist auch der off-label-use erlaubt. Die Standardtherapie muss in-

nerhalb der aktuellen Therapie-Leitlinien aufgeführt sein. Üblich sind Hintergrundtherapien zum Beispiel bei HIV-Studien im Rahmen einer hochaktiven antiretroviralen Therapie oder bei onkologischen Studien. Standardtherapien sind zum Beispiel auch Arzneimittel, die die Patienten auch vor der klinischen Prüfung erhalten haben (zum Beispiel Metformin bei Diabetes mellitus oder L-Dopa bei M. Parkinson). Weiter Beispiele werden auch in der „Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other medicinal products used in Clinical Trials“ [8] angeführt.

Sponsor

Der Sponsor einer klinischen Prüfung ist eine natürliche oder juristische Person, die die Verantwortung für die Veranlassung, Organisation und Finanzierung einer klinischen Prüfung bei Menschen übernimmt (§ 4 Abs. 24 AMG). Aufgaben des Sponsors (zum Beispiel Antragstellung, Pharmakovigilanzaufgaben, Monitoring) können, sofern vertraglich festgelegt, an Personen oder Organisationen delegiert werden. Sponsoren mit Sitz in Drittstaaten benötigen einen gesetzlichen Vertreter in der EU beziehungsweise im Europäischen Wirtschaftsraum (EWR), der die Rechte und Pflichten des Sponsors übernimmt. Regelungen bezüglich der Verantwortlichkeit zwischen Sponsor und legalem Vertreter sollten vertraglich festgelegt werden. Die Mehrzahl der Sponsoren sind pharmazeutische Unternehmer, die Zahl der nichtkommerziellen Sponsoren (zum Beispiel Universitäten) liegt bei zirka 20%.

Prüfer

Das AMG (§ 4 Abs. 25 AMG) definiert einen Prüfer wie folgt: „Prüfer ist in der Regel ein für die Durchführung der klinischen Prüfung bei Menschen in einer Prüfstelle verantwortlicher Arzt oder in begründeten Ausnahmefällen eine andere Person, deren Beruf auf Grund seiner wissenschaftlichen Anforderungen und der seine Ausübung voraussetzenden Erfahrungen in der Patientenbetreuung für die Durchführung von Forschungen am Menschen qualifiziert.“ Die Bewer-

tung der Qualifikation eines Prüfers erfolgt sowohl durch den Sponsor als auch durch die jeweils für den Prüfer zuständige Ethik-Kommission.

Hauptprüfer/Leiter der klinischen Prüfung

Wird eine Prüfung in einer Prüfstelle von mehreren Prüfern vorgenommen, so ist der verantwortliche Leiter der Gruppe der Hauptprüfer. Wird eine Prüfung in mehreren Prüfstellen durchgeführt, wird vom Sponsor ein Prüfer als Leiter der klinischen Prüfung (LKP) benannt (§ 4 Abs. 25 AMG). Der Leiter der klinischen Prüfung bei multizentrischen Studien bzw. der Hauptprüfer oder einzige Prüfer bei monozentrischen Studien muss dabei eine mindestens zweijährige Erfahrung in der klinischen Prüfung von Arzneimitteln nachweisen (§ 40 Abs. 1 Nr. 5 AMG). Der Hauptprüfer oder einzige Prüfer in einer Prüfstelle ist neben seiner Prüfertätigkeit verantwortlich für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung und für die Koordination der Arbeit des Studententeams.

Investigator-initiierte Prüfungen

Bei sogenannten Investigator-initiierten Prüfungen (englisch Investigator initiated trials, IITs), das heißt bei klinischen Prüfungen, die nicht durch die Industrie initiiert werden, wird die Funktion des Sponsors oft von der Universität, in der der Leiter der klinischen Prüfung beziehungsweise der Hauptprüfer tätig ist, übernommen. Investigator-initiierte Prüfungen werden in der Regel mit zugelassenen Arzneimitteln durchgeführt. Bereits in der GCP-V (§ 5 Abs. 8 GCP-V) wurden Erleichterungen für die Verwendung zugelassener Arzneimittel als Prüfpräparate hinsichtlich der Kennzeichnung von Prüfpräparaten festgelegt. Zudem kann anstelle von Unterlagen zu Qualität, Herstellung und oft auch zu präklinischen Untersuchungen die Zusammenfassung der Merkmale eines Arzneimittels (SmPC) eingereicht werden (§ 7 Abs. 5 GCP-V). Auch kann für zugelassene Arzneimittel, die ohne zusätzliche Herstellungsmaßnahmen in der klinischen Prüfung verwendet werden, auf die Kennzeichnung

auf den Behältnissen und auf der äußeren Umhüllung verzichtet werden. Weitere Erleichterungen für klinische Prüfungen auf der Grundlage risikobasierter Bewertungen werden derzeit auf europäischer Ebene diskutiert. Bei nicht zugelassenen Prüfsubstanzen, insbesondere bei biologischen Produkten früher Entwicklungsphasen, ist der Verzicht auf Unterlagen auf der Grundlage des Sponsorstatus aus Gründen der Sicherheit der Prüfungsteilnehmer nicht möglich.

Zuständigkeiten der Bundesoberbehörden

Entsprechend § 77 Abs. 2 AMG ist das PEI zuständig für Seren, Impfstoffe, Blutzubereitungen, Knochenmarkzubereitungen, Gewebesubereitungen, Allergene, Testseren, Testantigene, Gentransfer-Arzneimittel, somatische Zelltherapeutika, xenogene Zelltherapeutika und gentechnisch hergestellte Blutbestandteile. Alle weiteren Stoffe fallen in die Zuständigkeit des BfArM.

Erforderliche Antragsunterlagen

Der Umfang der für die Genehmigung einer klinischen Prüfung vorzulegenden Unterlagen ist abhängig von der Art der Prüfpräparate, deren Entwicklungsstadium und Anwendungsbedingungen in der jeweils beantragten klinischen Prüfung. Generell basieren die Anforderungen auf den Vorgaben der Leitlinie „Note for guidance on general considerations for clinical trials“ (CPMP/ICH/291/95) [9] und den relevanten Leitlinien [10] zu speziellen Fragestellungen. Abweichungen von diesen Empfehlungen können im konkreten Fall aus medizinischen, methodischen oder ethischen Gründen erforderlich werden; diese sind jedoch entsprechend zu erläutern und zu begründen. Zusätzliche Hinweise und Erläuterungen sind in der „3. Bekanntmachung zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln am Menschen“ zu finden, die gemeinsam vom PEI und dem BfArM veröffentlicht wurde [11]. Ebenfalls finden sich ausführliche Erläuterungen in der „Detailed guidance for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substan-

tial amendments and declaration of the end of the trial“ (ENTR/CT1) vom Oktober 2005 [12].

Vereinfachungen ergeben sich für Arzneimittel, die in einem Mitgliedsstaat der EU zugelassen (nationale oder zentrale Zulassung) sind (§ 7 Abs. 5 GCP-V), sowie für Prüfpräparate, für die bereits eine klinische Studie durch die Bundesoberbehörde genehmigt wurde (§ 7 Abs. 6 GCP-V).

Prüfplan

Der Prüfplan ist das wesentliche Dokument für die Planung und Durchführung einer klinischen Prüfung. Wesentliche Punkte sind die Darlegung des Forschungsstands, auf dem die Studie aufbaut, die Ziele beziehungsweise die zu überprüfenden Hypothesen (Endpunkte, Zielkriterien) und das Studiendesign (zum Beispiel randomisierte kontrollierte Studie, Cross-over-Design). Weiterhin sind Angaben zu Art der Behandlung (Dosis, Dosierungsschema, Dauer, Applikationsweg), Ein- und Ausschlusskriterien für zu rekrutierende Prüfungsteilnehmer (Geschlecht, Alter, Organfunktion), Abbruchkriterien, den zu erhebenden Messwerten zur Überprüfung der Sicherheit und Wirksamkeit (zum Beispiel Laborwerte, Funktionsuntersuchungen), zur Häufigkeit der Visiten sowie zur geplanten statistischen Auswertung erforderlich.

Anzahl, Alter und Geschlecht der betroffenen Personen und die der Auswahl zugrunde liegenden statistischen Erwägungen (Fallzahlschätzung) sollten ebenso wie ein Plan für die Weiterbehandlung und die medizinische Betreuung der betroffenen Personen nach Abschluss der klinischen Prüfung enthalten sein. Zusätzlich sollte eine Begründung dafür, dass die gewählte Geschlechterverteilung in der Gruppe der betroffenen Personen zur Feststellung möglicher geschlechtsspezifischer Unterschiede bei der Wirksamkeit oder Unbedenklichkeit des geprüften Arzneimittels angemessen ist, innerhalb des Prüfplans oder als Anhang zum Antrag vorgelegt werden.

Der Prüfplan ist vom Sponsor sowie vom Leiter der klinischen Prüfung beziehungsweise Hauptprüfer zu unterschreiben. Die Erstellung des Prüfplans wird

durch Verwendung eines Musterprüfplans vereinfacht, wie er zum Beispiel von Ethik-Kommissionen entwickelt wurde [13]. Die Gliederung sollte entsprechend dem Abschnitt 6 der Leitlinie E 6 [2] aufgebaut sein.

Investigational Medicine Product Dossier

Für jedes Prüfpräparat ist ein Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD) einzureichen. Das IMPD enthält eine Zusammenfassung der Daten über die Qualität des Prüfpräparates, das in der Studie verwendet werden soll, einschließlich der in der klinischen Prüfung eingesetzten Referenzpräparate und Placebos. Auch enthält es – neben Ergebnissen präklinischer Studien und früherer klinischer Prüfungen sowie gegebenenfalls Daten aus der Verwendung zugelassener Arzneimittel – eine zusammenfassende Nutzen-Risiko-Bewertung. Die 3. Bekanntmachung zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen [11] gibt detaillierte Vorgaben für den Aufbau und die Inhalte eines IMPDs. Weitere Informationen finden sich in der Leitlinie ENTR/CT 1 [12] bzw. in der Leitlinie „Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials“ [14].

Erforderlich sind ebenfalls eine Kopie der Herstellungs- und/oder der Einfuhrerlaubnis sowie die vorgesehenen Texte für die Kennzeichnung der Prüfpräparate (Kennzeichnungsentwürfe). Diese müssen in Deutschland den Anforderungen der GCP-Verordnung (§ 5 GCP-V) entsprechen.

Ein vereinfachtes IMPD kann eingereicht werden, wenn Daten zum Prüfpräparat vom Sponsor bereits früher im Rahmen eines Genehmigungsverfahrens bewertet wurden (§ 7 Abs. 6 GCP-V) oder es sich um ein nicht modifiziertes, zugelassenes Arzneimittel handelt (§ 7 Abs. 5 GCP-V). Im zuletzt genannten Fall kann die Fachinformation (Summary of Product Characteristics; SmPC) ausreichen.

Prüferinformation

Die Prüferinformation (Investigator’s Brochure, IB) soll den Prüfer umfassend über das Prüfpräparat informieren, damit er die mit dessen Anwendung verbundenen Risiken beurteilen und gegebenenfalls auch begründete Entscheidungen wie Abbruch der klinischen Prüfung oder geeignete Maßnahmen bei unerwünschten Wirkungen treffen kann. Der Umfang der Prüferinformation variiert je nach Stadium der Entwicklung eines Prüfpräparates. Sie sollte entsprechend dem Abschnitt 7 Leitlinie E 6 [2] aufgebaut sein.

Die Prüferinformation ist mindestens einmal jährlich vom Sponsor zu validieren und gegebenenfalls zu aktualisieren. Einer erneuten Vorlage bedarf es nur, sofern die Änderungen nach § 10 Abs. 1 GCP-V genehmigungspflichtig sind. Grundsätzlich gilt diese Verpflichtung auch, wenn statt einer Prüferinformation eine SmPC vorgelegt wurde. In vermutlich sehr seltenen Fällen (wenn zum Beispiel allgemein verfügbare relevante Informationen zu einem Vergleichspräparat vorliegen, die aber noch nicht in der neuen SmPC eingearbeitet sind) könnte es jedoch notwendig werden, dem Prüfer und damit auch der Bundesoberbehörde ergänzende Unterlagen vorzulegen. Dies ist zum Beispiel denkbar, wenn der pharmazeutische Unternehmer des Vergleichspräparates einen „Rote-Hand-Brief“ oder der Sponsor einen „Dear Investigator Letter“ herausgegeben hat.

Welche Informationen sollten im Anschreiben enthalten sein?

Mit dem Genehmigungsantrag sollte der zuständigen Bundesoberbehörde ein vom Sponsor oder seinem Vertreter oder dessen Bevollmächtigten unterzeichnetes Begleitschreiben in deutscher Sprache mit folgenden Angaben vorliegen:

- Namen oder Firma und Anschrift des Sponsors und, sofern vorhanden, seines in der EU oder in einem anderen Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum niedergelassenen Vertreters,
- EudraCT-Nummer der klinischen Prüfung,
- Prüfplancode des Sponsors,

- Titel der klinischen Prüfung,
- Hinweise auf Besonderheiten der klinischen Prüfung mit Verweisen auf die Fundstellen der diesbezüglichen Information in den vorgelegten Unterlagen (zum Beispiel erstmalige Anwendung des Wirkstoffes am Menschen, Anwendung erfolgt bei einer speziellen Population von Probanden oder Patienten) und
- Bestätigung, dass die in Papierform eingereichten Unterlagen identisch mit den in elektronischer Form eingereichten sind.

Sollten bereits klinische Prüfungen mit dem Testpräparat genehmigt oder zur Genehmigung vorgelegt worden sein, sollten diese klinischen Prüfungen, wenn möglich mit der national vergebenen Vorlagennummer, angegeben werden. Sofern bezüglich des Entwicklungsprogramms für das Testpräparat bereits wissenschaftliche Beratungsgespräche mit den Bundesoberbehörden oder ein „Scientific Advice“ beim Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) durchgeführt wurden, sollten die Protokolle dieser Beratungen mit eingereicht werden.

Das Anschreiben ist in deutscher Sprache zu verfassen. Alle weiteren Unterlagen können deutsch- oder englischsprachig vorgelegt werden. Die Unterlagen sind in vierfacher Ausfertigung (ein Original und drei Kopien) sowie zusätzlich in elektronischer Form einzureichen. Weitere Hinweise und Erläuterungen sind in der 3. Bekanntmachung [11] zu finden, die gemeinsam vom PEI und dem BfArM veröffentlicht wurde.

Ablauf des Genehmigungsverfahrens

Die Genehmigung der klinischen Prüfung ist vom Sponsor bei der zuständigen Bundesoberbehörde zu beantragen. Der Sponsor hat dabei alle Angaben und Unterlagen vorzulegen, die diese zur Bewertung benötigt. Dies beinhaltet Ergebnisse der analytischen und der pharmakologisch-toxikologischen Prüfung, den Prüfplan sowie die klinischen Angaben zum

Arzneimittel einschließlich der Prüferinformation.

Die Genehmigung darf von der zuständigen Bundesoberbehörde nur dann versagt werden, wenn die vorgelegten Unterlagen auch nach Ablauf einer dem Sponsor gesetzten angemessenen Frist zur Ergänzung unvollständig sind oder die vorgelegten Unterlagen, insbesondere die Angaben zum Arzneimittel und der Prüfplan einschließlich der Prüferinformation, nicht dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen oder insbesondere die klinische Prüfung ungeeignet ist, den Nachweis der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit eines Arzneimittels einschließlich einer unterschiedlichen Wirkungsweise bei Frauen und Männern zu erbringen. Für die Genehmigung ist erforderlich, dass

- ein Sponsor oder ein Vertreter des Sponsors vorhanden ist, der seinen Sitz in einem Mitgliedsstaat der EU oder in einem anderen Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum hat,
- die vorhersehbaren Risiken und Nachteile gegenüber dem Nutzen für die Person, bei der sie durchgeführt werden soll (betroffene Person), ärztlich vertretbar sind,
- nach dem Stand der Wissenschaft im Verhältnis zum Zweck der klinischen Prüfung eines Arzneimittels, das aus einem gentechnisch veränderten Organismus oder aus einer Kombination von gentechnisch veränderten Organismen besteht oder solche enthält, unvermeidbare schädliche Auswirkungen auf die Gesundheit Dritter und die Umwelt nicht zu erwarten sind,
- eine dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechende pharmakologisch-toxikologische Prüfung des Arzneimittels durchgeführt worden ist.

Bei klinischen Prüfungen mit xenogenen Zelltherapeutika darf die Genehmigung durch die zuständige Bundesoberbehörde zusätzlich versagt werden, wenn die Anforderungen hinsichtlich einer Versicherung von Drittrisiken nicht erfüllt sind.

Die Genehmigung gilt als erteilt, wenn die zuständige Bundesoberbehörde dem

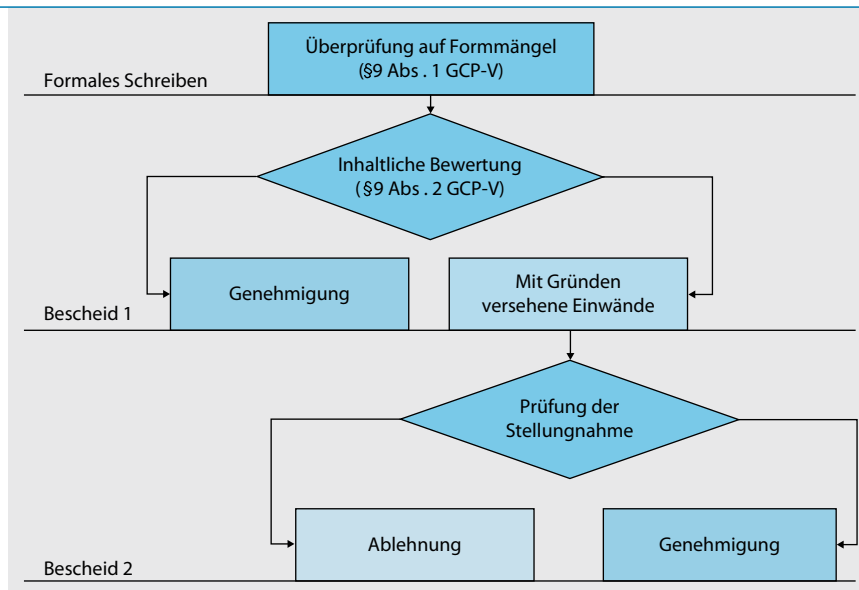


Abb. 2 ▲ Ablauf des Genehmigungsverfahrens bei den Bundesoberbehörden

Sponsor innerhalb der gesetzlichen Fristen (in der Regel 30 Tage) nach Eingang der Antragsunterlagen keine mit Gründen versehene Einwände übermittelt (implizite Genehmigung, § 42 Abs. 2 AMG). Wenn der Sponsor aufgrund von Einwänden den Antrag nicht innerhalb einer Frist von höchstens 90 Tagen entsprechend abgeändert hat, gilt der Antrag als abgelehnt.

Abweichend davon darf die klinische Prüfung von somatischen Zelltherapeutika, xenogenen Zelltherapeutika, Gentransfer-Arzneimitteln sowie von Arzneimitteln, die genetisch veränderte Organismen enthalten oder deren Wirkstoff ein biologisches Produkt menschlichen oder tierischen Ursprungs ist oder biologische Bestandteile menschlichen oder tierischen Ursprungs enthält oder zu seiner Herstellung derartige Bestandteile erfordert, nur begonnen werden, wenn die zuständige Bundesoberbehörde dem Sponsor eine schriftliche Genehmigung erteilt hat (explizite Genehmigung) (■ Abb. 2).

Fristen im Genehmigungsverfahren

Die Fristen des Genehmigungsverfahrens bei der zuständigen Bundesoberbehörde werden in Paragraph 9 der GCP-V geregelt. Nach Eingang eines Genehmigungsantrages zu einer klinischen Prüfung prüft die zuständige Bundesoberbehörde innerhalb von maximal zehn Tagen, ob ein ordnungsgemäßer (das heißt vollständi-

ger und formal korrekter) Antrag vorliegt. In diesem Zeitraum erhält der Sponsor ein Schreiben von der Bundesoberbehörde, in dem dem Antragsteller entweder die Vollständigkeit seiner Unterlagen bestätigt oder er aufgefordert wird, Korrekturen vorzunehmen bzw. weitere Unterlagen einzureichen (formales Mängelschreiben). Für die Nachreichung von Unterlagen wird dem Sponsor eine Frist von 14 Tagen eingeräumt (§ 9 Abs. 1 GCP-V). ~~Sollte diese Frist nicht ausreichen, kann unter Angabe von Gründen und eines konkreten Zeitraums formlos eine Fristverlängerung beantragt werden.~~ Bei Nachreichung von Unterlagen beginnt die formale Prüfung bei der zuständigen Bundesoberbehörde erneut mit einer Frist von maximal zehn Tagen. Dem Sponsor wird mit Bestätigung der formalen Vollständigkeit mitgeteilt, wann der zuständigen Bundesoberbehörde ein ordnungsgemäßer Genehmigungsantrag vorlag.

Erst nachdem ein ordnungsgemäßer Antrag bei der zuständigen Bundesoberbehörde vorliegt, erfolgt die inhaltliche Prüfung der Unterlagen. Für diese Prüfung hat die zuständige Bundesoberbehörde eine Frist von entweder 30 Tagen (§ 9 Abs. 2 GCP-V), die vom Eingangsdatum der vollständigen Unterlagen an berechnet wird, oder von 60 Tagen für Prüfsubstanzen (hauptsächlich in der Zuständigkeit des PEI), deren Wirkstoff ein biologisches Produkt menschlichen oder tierischen Ursprungs ist, biologische Bestand-

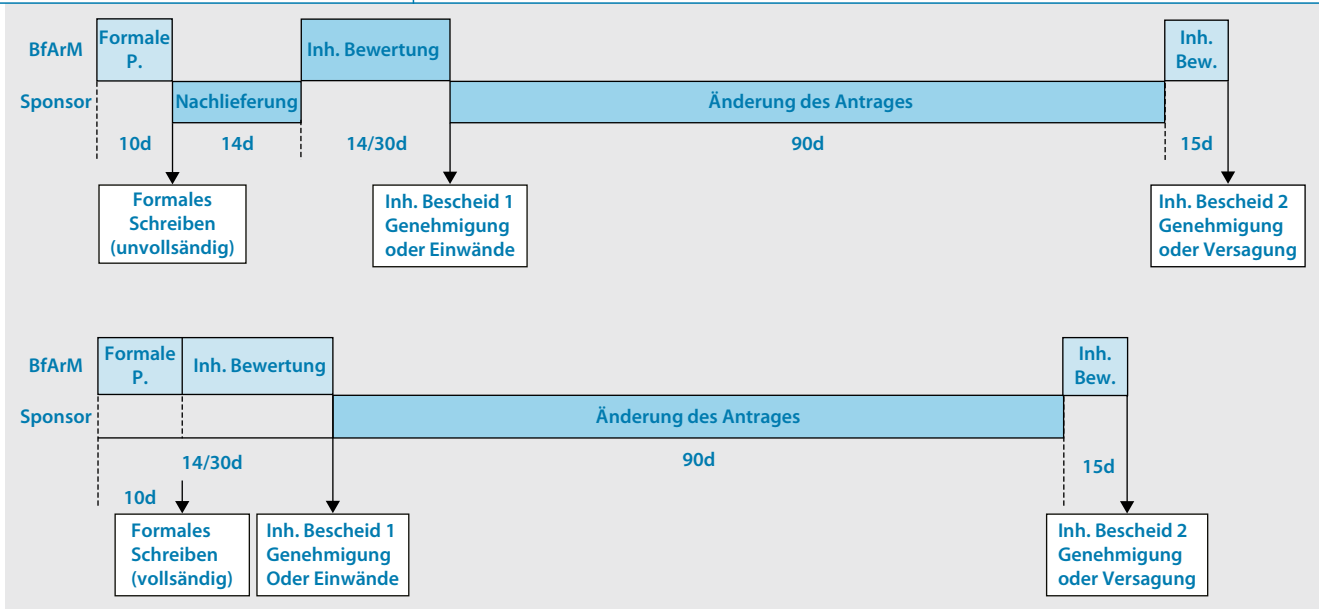


Abb. 3 ▲ Fristen des Genehmigungsverfahrens beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

teile menschlichen oder tierischen Ursprungs enthält oder zu seiner Herstellung derartige Bestandteile erfordert. Bei Gentransfer-Arzneimitteln, somatischen Zelltherapeutika sowie Arzneimitteln, die genetisch veränderte Organismen enthalten, beträgt die Frist 90 Tage. Für die Prüfung xenogener Zelltherapeutika gibt es keine zeitliche Begrenzung für den Genehmigungszeitraum. Innerhalb dieser Fristen wird dem Sponsor entweder die Genehmigung für die klinische Prüfung erteilt, oder er erhält mit Gründen versehene Einwände gegen die Durchführung der klinischen Prüfung (Mängelschreiben). Im Fall von Einwänden hat der Sponsor 90 Tage Zeit, durch Nachreichung von Unterlagen die Einwände der zuständigen Bundesoberbehörde auszuräumen. Bei Nachreichung von Unterlagen nach der inhaltlichen Prüfung stehen der Bundesoberbehörde weitere 15 beziehungsweise 30 Tage (xenogene Zelltherapeutika) zur Verfügung, um die nachgereichten Unterlagen zu prüfen und dem Sponsor die abschließende Bewertung mitzuteilen. Als abschließende Bewertung muss eine Genehmigung oder eine Versagung des Antrages ausgesprochen werden (▣ **Abb. 3**).

Unter bestimmten Voraussetzungen verkürzt sich die Bearbeitungsfrist der zuständigen Bundesoberbehörde für klinische Studien der Phase I von 30 auf 14 Tage. Die Voraussetzungen hierfür sind in § 9 Abs. 3 GCP-V geregelt:

- Es muss sich um eine klinische Studie der Phase I handeln, die als Teil eines mehrere Studien umfassenden Entwicklungsprogramms auf einer bereits genehmigten Studie aufbaut.
- Die Unterlagen über Qualität und Herstellung (§ 7 Abs. 4 Nr. 1 a GCP-V) sowie die Unterlagen über die pharmakologisch-toxikologischen Prüfungen (§ 7 Abs. 4 Nr. 1 b GCP-V) müssen unverändert zugrunde liegen.

Diese verkürzte Bearbeitungsfrist gilt jedoch nicht für Gentransfer-Arzneimittel, somatische Zelltherapeutika sowie Arzneimittel, die aus einem gentechnisch veränderten Organismus oder einer Kombination von gentechnisch veränderten Organismen bestehen oder solche enthalten (▣ **Abb. 4**).

Nachträgliche Änderungen

Änderungen oder Ergänzungen nach Erteilung der Genehmigung darf der Sponsor nur vornehmen, wenn diese Änderungen von der zuständigen Bundesoberbehörde genehmigt bzw. von der zuständigen Ethik-Kommission zustimmend bewertet wurden (§ 10 Abs. 1 GCP-V). Nachträgliche Änderungen sind durch die zuständige Bundesoberbehörde zu genehmigen (substanziell), wenn sie geeignet sind,

- a) sich auf die Sicherheit der betroffenen Personen auszuwirken,
- b) die Auslegung der wissenschaftlichen Dokumente, auf die die Prüfung gestützt wird, oder die wissenschaftliche Aussagekraft der Studienergebnisse zu beeinflussen,
- c) die Art der Leitung oder Durchführung der Studie wesentlich zu verändern,
- d) die Qualität oder Unbedenklichkeit der Prüfpräparate zu beeinträchtigen oder
- e) bei klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln, die aus gentechnisch veränderten Organismen bestehen oder diese enthalten, die Risikobewertung der Gesundheit nicht betroffener Personen oder die Umwelt zu verändern.

Beispiele für nachträgliche Änderungen, die von der zuständigen Bundesoberbehörde genehmigt werden müssen, sind sowohl im Anhang 5 der Leitlinie ENTR/CT 1 [12] sowie in der „3. Bekanntmachung zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln an Menschen“ zu finden [11].

Von der Bundesoberbehörde zu genehmigende Änderungen können Änderungen des Prüfplans (zum Beispiel Änderung der Wirksamkeitskriterien, der Zahl der Studienteilnehmer, der Studienpopulation, der Ein- und Ausschlusskriterien, der Applikationsdauer oder der statistischen Analyse), der Studien-

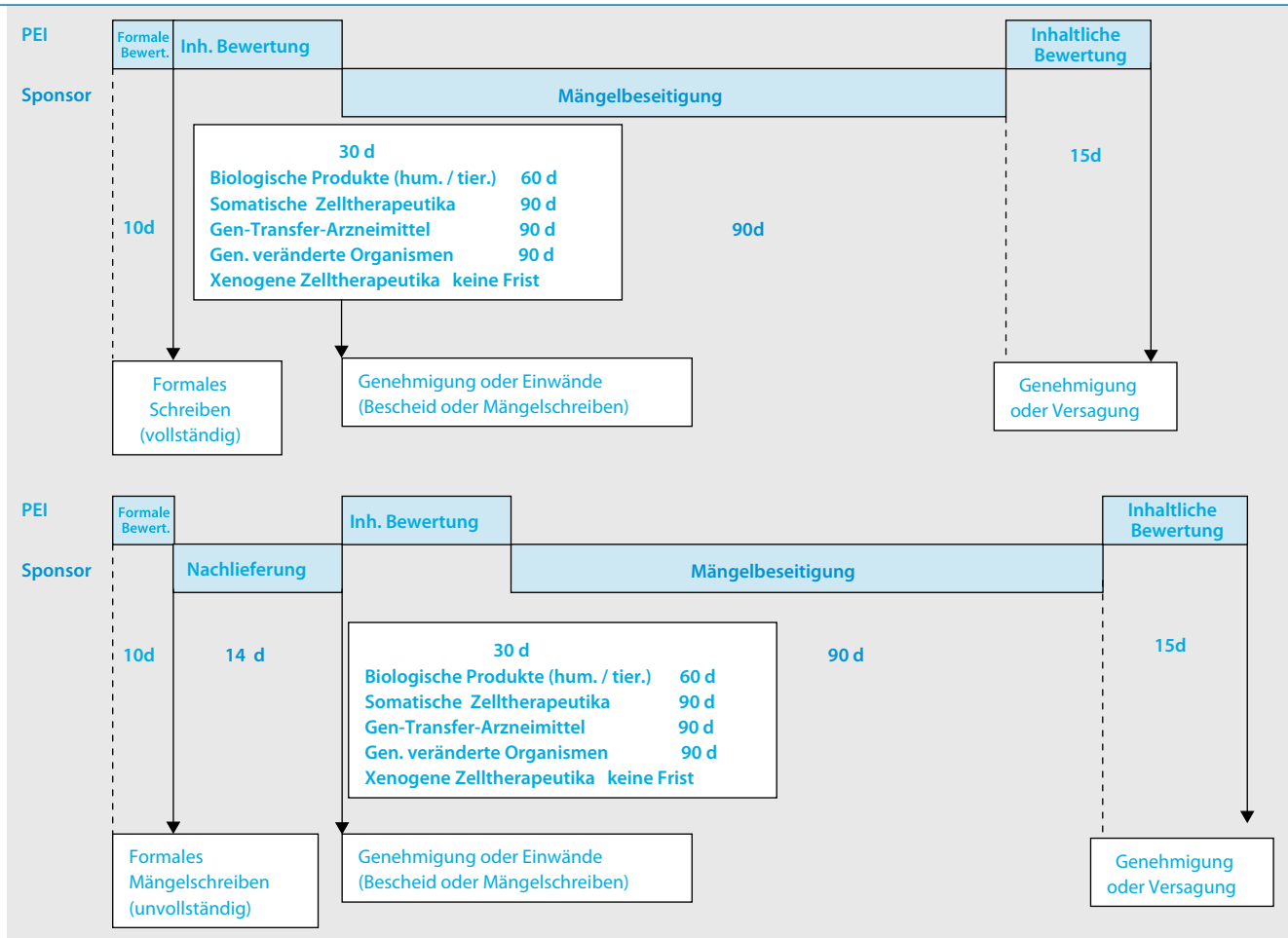


Abb. 4 ▲ Fristen des Genehmigungsverfahrens beim Paul-Ehrlich-Institut

leitung (zum Beispiel Wechsel des Sponsors, des Leiters der klinischen Prüfung), des Prüfpräparates (zum Beispiel Wechsel des Herstellers, des Herstellungs- oder Prüfverfahrens des Wirkstoffes oder des Prüfpräparates oder der Lagerungsbedingungen) sowie neue toxikologische oder klinische Daten, die eine Änderung der Sicherheitsbewertung zur Folge haben könnten, sein.

Die Bewertung, ob eine Änderung „substanziell“ ist, wird oft eine Ermessensentscheidung sein. Hier ist primär der Sponsor der Studie dafür verantwortlich, eine solche Bewertung vorzunehmen. In Zweifelsfällen empfiehlt sich eine Rücksprache mit der zuständigen Ethik-Kommission oder der zuständigen Bundesoberbehörde.

Für den Antrag auf Genehmigung einer nachträglichen Änderung ist das Formblatt des Annex 2 der Leitlinie ENTR/CT 1 [12] zu verwenden. Gleichzeitig sind Inhalt und Grund der nachträg-

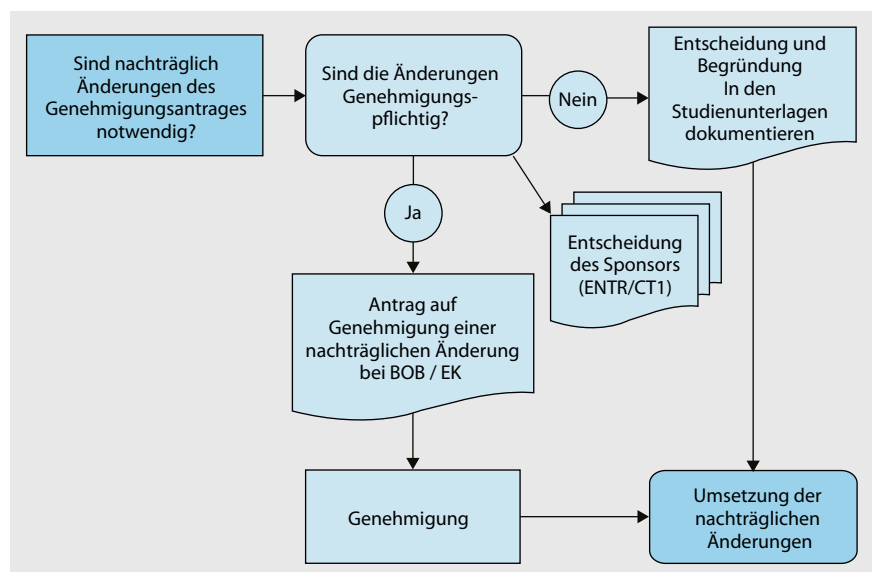


Abb. 5 ▲ Nachträgliche Änderungen

lichen Änderung anzugeben. Alle Änderungen sind zu markieren oder innerhalb eines gesonderten Dokumentes aufzuführen (■ Abb. 5).

Die Leitlinie ENTR/CT 1 [12] beschreibt ebenfalls das Verfahren bei nicht-genehmigungspflichtigen (nicht-substanziellen) nachträglichen Änderungen.

Hiernach sind Änderungen, die nur von Seiten der zuständigen Ethik-Kommission genehmigungspflichtig sind, auch der zuständigen Bundesoberbehörde zur Information vorzulegen, sofern diese Änderungen das ursprüngliche Antragsformular oder den ursprünglichen Antrag betreffen (zum Beispiel zusätzliche Prüfzentren, Wechsel eines Hauptprüfers bei multizentrischen Studien). Dies betrifft auch Änderungen der Namensbezeichnung des Sponsors oder Änderung der Kontaktperson, die zeitnah der zuständigen Bundesoberbehörde mitgeteilt werden sollten. Änderungen, die der zuständigen Bundesoberbehörde nicht zur Information vorgelegt werden müssen, sind sorgfältig zu dokumentieren und beim Sponsor und in der Prüfstelle zu archivieren.

Korrespondenzadresse

Dr. J. Schriever

Fachgebiet Klinische Prüfungen,
Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn
schriever@bfarm.de

Literatur

- World Medical Association Declaration of Helsinki (1996) Ethical principles for medical research involving human subjects; adopted by the 18th WMA general assembly, Helsinki, Finland, June 1964, as amended by the 48th WMA general assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October. <http://www.wma.net/e/policy/pdf/17c.pdf>
- Note for Guidance on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95). <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/013595en.pdf>. Siehe auch: ICH harmonised tripartite guideline. Guideline for good clinical practice E6 (R1), <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA482.pdf>. Deutsche Übersetzung: <http://www.krebsgesellschaft.de/download/ICH-GCP.doc>
- Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use (Official Journal L 121, 1/5/2001 pp 34–44). http://europa.eu/eur-lex/pri/en/oj/dat/2001/l_121/l_12120010501en00340044.pdf
- Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung, GCP-V) vom 9. August 2004. Bundesgesetzblatt Jahrgang (BGBl. I S. 2081), zuletzt geändert durch Artikel 4 der Verordnung vom 3. November 2006 (BGBl. I S. 2523). <http://www.gesetze-im-internet.de/gcpv/BJNR208100004.html#BJNR208100004BJNG000100000>
- Schwarz S, Frölich L, Striebel JP, Hennerici MG (2007) Das Deutsche Arzneimittelgesetz: ein Hindernis für nicht-kommerzielle Studien? Dtsch Med Wochenschr 132:108–112
- Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz, AMG) in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), zuletzt geändert durch Artikel 9 Abs. 1 des Gesetzes vom 23. November 2007 (BGBl. I S. 2631). http://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/BJNR024480976.html
- Gemeinsame Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen. Entwurfsfassung vom 9. Mai 2007 zur Kommentierung durch die Fachöffentlichkeit. http://www.bfarm.de/clin_030/nn_1198726/Shared-Docs/Publicationen/DE/Arzneimittel/1__vorDerZul/klin-pr/nichtInterventPruef/EmpfAWBEntwurf;templateld=raw,property=publicationFile.pdf/EmpfAWBEntwurf.pdf
- Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other medicinal products used in Clinical Trials. http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-10/guidance-on-imp_nimp_04-2007.pdf
- Note for Guidance on General Considerations for Clinical Trials (CPMP/ICH/291/95). <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/029195en.pdf>
- http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol10_en.htm
3. Bekanntmachung zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln am Menschen. Gemeinsame Bekanntmachung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte und des Paul-Ehrlich-Instituts. <http://www2.bfarm.de/>
- Detailed guidance for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial, October 2005 (ENTR/CT1). http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-10/11_ca_14-2005.pdf
- Muster-Prüfplan. http://www.ethikkommission.med.uni-goettingen.de/pdf/Teil_4.pdf
- Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials, CHMP/QWP/185401/2004 final, 31.3.2006. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/qwp/18540104en.pdf>

Forscher identifizieren neue Waffe im Kampf gegen HIV

Wissenschaftler entdeckten potenziell wichtige, neue Resistenzfaktoren im Kampf gegen die HIV-Infektion: Blutgruppen. Bestimmte Blutgruppen sind empfänglicher für HIV, während andere das Virus effektiver abwehren. Die sogenannte Pk-Blutgruppe befindet sich in unterschiedlich großen Mengen auf der Oberfläche weißer und roter Blutkörperchen. Sie unterscheidet sich dabei von den bekannten ABO- und Rhesus-Blutgruppen. Die Studie zeigt, dass die wenigen Menschen mit überwiegend dieser Blutgruppe einen drastisch reduzierte Anfälligkeit für HIV-Infektionen aufweisen. Weitaus häufiger sind Personen, die überhaupt keine Pk-Moleküle produzieren. Diese sind viel anfälliger für das HI-Virus. Interessanterweise variieren Pk-Level sehr stark in der Bevölkerung. Die Studie behauptet nicht, dass die Blutgruppe ausschließlich für die HIV-Empfänglichkeit verantwortlich ist. Blutgruppen behindern oder erleichtern jedoch die Virusinfektion. Ein Anstieg des Pk-Levels in Zellen resultierte im Laborversuch in einer erhöhten Resistenz gegenüber HIV und umgekehrt.

Originalpublikation:

Lund N et al. (2009) The human Pk histoblood group antigen provides protection against HIV-1 infection. *Blood*, PMID: 19139081

*Quelle: Department of Laboratory Medicine and Pathobiology, University of Toronto, Canada
<http://www.lmp.facmed.utoronto.ca/site5.aspx>*