

pharmazeutische medizin 3



PRO & CONTRA

Paediatric Investigation Plans (PIPs)
– oft sinnlos oder sogar nachteilig für Kinder

Auch Kinder haben das Recht auf
klinisch geprüfte Arzneimittel

BERICHTE + ANALYSEN + MEINUNGEN

Adaptive Pathways and PRIME:
A True Acceleration of Drug Development
and Approval?



DGPharMed
Deutsche Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e.V.

The Box is Just the Base!

MLM Assembly Services™



Customized kit building



Global supplies



FDA/EMA-compliant central lab

MLM Medical Labs® is one of the leading Central Labs for clinical trials in Europe. For further information please contact Dr. Katja Neuer at kneuer@mlm-labs.com or visit us at www.mlm-labs.com



Kinder, Kinder!



Dr. Susanne Kienzle-Horn

Liebe Mitglieder, liebe Kolleginnen und Kollegen,
weil die meisten Medikamente, die Kindern verabreicht werden, nicht über ausreichende Daten verfügen, die ihren Gebrauch in dieser besonderen Patientengruppe auf eine solide Basis stellen würden, wurde der „Paediatric Investigational Plan“ (PIP) ins Leben gerufen. Aber erfüllt er seine Aufgabe? Darüber gehen die Meinungen weit auseinander. Während Dr. Klaus Rose (Seite 132) die Sachlage sehr kritisch sieht, sind Professor Dr. Wolfgang Rascher und Dr. Antje Neubert (Seite 138) der Ansicht, dass „auch Kinder das Recht auf klinisch geprüfte Arzneimittel“ haben.

Doch die klinischen Prüfungen halten noch mehr spannenden Diskussionsstoff für uns bereit. Dr. Elisabeth Koch und Dr. Stephanie Plassmann (Seite 144) erläutern die Verbindung zwischen präklinischen und klinischen Studien, von „first in human“ bis zum „proof of concept“. Dr. Diane Seimetz (Seite 158) stellt uns zwei neue Initiativen der European Medicines Agency (EMA) vor – die „Adaptive Pathways“ und das „PRIME“-Verfahren – und beleuchtet, ob diese Verfahren die Entwicklung und Zulassung von Medikamenten tatsächlich beschleunigen können. Annette Stierl (Seite 154) fragt sich und uns allerdings, wie sich das Monitoring an die zunehmende Komplexität der klinischen Prüfungen, die neuen technischen Möglichkeiten und die zunehmende Globalisierung anpassen soll und kann.

Patrick Bittorf et al. (Seite 168) befassen sich mit kombinierten Advanced-Therapy Medicinal Products (ATMPs), die genetisch modifizierte Zellen enthalten, und erläutern, wodurch sie sich von anderen Medikamenten unterscheiden.

Das Thema Pharmakovigilanz darf natürlich auch in diesem Heft nicht fehlen. Die Kolumne „Pharmacovigilance UP TO DATE“ von Dr. Monika Boos (Seite 164) fasst die neuesten Entwicklungen bei den Pharmakovigilanz-Regularien zusammen. Der DGPharMed-Fachbereich Pharmakovigilanz stellt sich vor (Seite 188) und lädt zur Kontaktaufnahme oder bei Interesse auch zur aktiven Mitarbeit ein.

Dr. Mathias Klümper (Seite 182) informiert in seiner Kolumne „Recht § Regularien“ über die wichtigsten aktuellen Rechtsentwicklungen mit Relevanz für die Entwicklung, Zulassung und Vermarktung von Arzneimittel und Medizinprodukten.

Um die Arbeitszufriedenheit von Ärzten in der Pharmaindustrie nach dem Wechsel aus der Klinik geht es im zweiten Teil des Beitrags von Dr. Tobias Kampfenkel und Prof. Dr. Oliver Schöffski (Seite 176). Dabei werden die Ergebnisse einer Umfrage zusammengefasst, an der sich auch viele DGPharMed-Mitglieder beteiligt hatten.

Und in einem DGPHARMED INTERN Beitrag (Seite 186) erfahren Sie mehr über ein Mitglied des DGPharMed-Vorstandes.

Für ein reichhaltiges Themenangebot ist also auch in dieser Ausgabe der „pm“ wieder gesorgt und ich bin mir sicher, dass Sie interessanten Lesestoff finden werden.

Ich wünsche Ihnen gute Unterhaltung und viel Spaß bei der Lektüre.

Herzlichst
Ihre

Dr. Susanne Kienzle-Horn
Vorstandsmitglied und Ressortverantwortliche
für die „pharmazeutische medizin“



SYNLAB PHARMA INSTITUTE

Breites Spektrum an Labordienstleistungen für

Pharma | Biotech | Medizinprodukte | novel foods | Kosmetika

Weltweite klinische Studien

- Zentrallabor für Phase II und III
- Visitenkits & Probenlagerung
- zuverlässige Transportlogistik
- Studien an Kindern nach PiP

Phase I - Analytik

- PK und PD
- Biomarker
- Methodenentwicklung
- Validierung & GLP

GMP Analytik

- Ihre Produktion optimieren
- galenische Untersuchungen
- Stabilität & Formulierungen
- Hygiene & Bakteriologie

Hohe Qualitätsstandards für

- Pharma & Biotech & CROs
- Medizinprodukte
- „Novel und Design foods“

Prä-klinische Analytik

- kleine & große Moleküle
- Immunogenizität
- Bioverfügbarkeit
- lösliche/zelluläre Biomarker

SYNLAB



pharma@synlab.com
www.synlab.de



EDITORIAL

- 129 **Kinder, Kinder!**
I Dr. Susanne Kienzle-Horn

PRO & CONTRA

- 132 **Paediatric Investigation Plans (PIPs) – oft sinnlos oder sogar nachteilig für Kinder**
I Dr. Klaus Rose
- 138 **Auch Kinder haben das Recht auf klinisch geprüfte Arzneimittel**
I Prof. Dr. Dr. Wolfgang Rascher,
PD Dr. Antje Neubert

ARZNEIMITTELPRÜFUNG

- 144 **Non-Clinical Requirements for FIH and up to POC Clinical Studies**
I Dr. Elisabeth Koch,
Dr. Stephanie Plassmann
- 154 **Risk-Based Monitoring: Paradigmenwechsel oder alter Wein in neuen Schläuchen?**
I Annette Stierl

BERICHTE + ANALYSEN + MEINUNGEN

- 158 **Adaptive Pathways and PRIME: A True Acceleration of Drug Development and Approval?**
I Dr. Diane Seimetz

ARZNEIMITTELSICHERHEIT

- 164 **Pharmacovigilance UP TO DATE**
I Dr. Monika Boos

PHARMAZEUTISCHE MEDIZIN

- 168 **Combined ATMPs Containing Genetically Modified Cells**
I Patrick Bittorf, Martin Zierau, Dr. Ralf Sanzenbacher, Prof. Dr. Heike Walles,
Dr. Joris Braspenning
- 176 **Arbeitszufriedenheit von Ärzten in der Pharmaindustrie nach dem Wechsel aus der Klinik**
I Dr. Tobias Kampfenkel,
Prof. Dr. Oliver Schöffski

RECHT

Recht § Regularien UP TO DATE

- 182 **I. Update Antikorruptionsgesetz**
I Dr. Mathias Klümper
- 184 **II. Ein neuer Trend: Arbeitgebergenehmigung**
I Dr. Mathias Klümper
- 184 **III. Freiwillige Selbstkontrolle: Transparenz die Zweite!**
I Dr. Mathias Klümper

DGP HarMed INTERN

- 186 **Aus dem DGPharMed-Vorstand**
- 187 **Veranstaltungen – Die DGPharMed lädt ein**
- 187 **Kontaktadresse**
- 188 **Der DGPharMed-Fachbereich Pharmakovigilanz stellt sich vor**

SERVICE

- 190 **Fortbildungstermine**
- 192 **Impressum**

Kritik an der EU-Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 und den EU-Entwicklungsplänen für Kinderarzneimittel

Paediatric Investigation Plans (PIPs) – oft sinnlos oder sogar nachteilig für Kinder

Die EU-Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 über Kinderarzneimittel hat vor zehn Jahren viel Hoffnung geweckt. Inzwischen hatten viele Kollegen in Arzneimittelentwicklung und klinischer Forschung direkt mit den EU-Entwicklungsplänen für Kinderarzneimittel (Paediatric Investigation Plans – PIPs) zu tun, andere kennen sie vom Hörensagen. Die meisten von PIPs geforderten Studien sind medizinisch sinnlos, viele schaden sogar den Teilnehmern an solchen Studien. Das bringt Pharmafirmen in eine Zwickmühle. Ohne PIPs ist die EU-Zulassung blockiert, aber die PIP-Studien haben horrendes Potenzial zur Schädigung von Patienten, zur Gefährdung des öffentlichen Vertrauens in die klinische Forschung sowie für Schadensersatz-Prozesse durch empörte Eltern. Umgekehrt bieten PIPs die Chance, die Medikamentenentwicklung neu in der öffentlichen Meinung zu positionieren.

| Dr. Klaus Rose, Riehen, Schweiz

Hintergrund

Der EU-Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 über Kinderarzneimittel (EU-Kinderarzneimittelverordnung) ging 1997 das erste US pharmazeutische Kindergesetz voraus [1]. Schon damals war die medizinische Versorgung von Kindern so gut wie nie zuvor. Warum also ein Kinderarzneimittelgesetz? Hier einige Schlüsselfaktoren:

1. In Reaktion auf die Contergan-Katastrophe führten die USA 1962 ein Gesetz ein, das den Beweis von Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneimitteln durch Studien forderte [1]. Weil

das gleiche Gesetz auch die Aufsicht über Arzneimittelwerbung an die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) übertrug [2], warnten Firmen ab 1962 in den Labels von Arzneimitteln vor dem Gebrauch an Kindern.

2. Der Kinderarzt Harry Shirkey schlussfolgerte daraus 1963, dass diese Warnungen (siehe Punkt 1) den potenziellen Nutzen vieler moderner Medikamente für Kinder verneinten und charakterisierte Kinder als „therapeutische Waisenkinder“ [1][3].

3. Die American Academy of Pediatrics (AAP) nahm diese Gedanken auf und veröffentlichte in mehreren Guidelines zu pädiatrischen Studien übertriebene Behauptungen über physiologische Unterschiede zwischen dem kindlichen und dem erwachsenen Körper [4] [5]. Der „Beweis“ dafür waren zwei Publikationen über Toxizität von Antibiotika bei Neugebo-

renen [5]. Auch auf der ersten transatlantischen pädiatrischen klinischen Pharmakologie-Konferenz 1997 berichteten Michael L. Christensen et al. über „Continued Pediatric Therapeutic Disasters“, aber die aufgeführten Beispiele waren ausschließlich Toxizitäten bei Neugeborenen [6]. Die Organe von Neugeborenen unterscheiden sich tatsächlich sehr von Erwachsenen. Aber sie reifen – spätestens im Alter von zwei Jahren sind die für Absorption, Distribution, Metabolisierung und Exkretion verantwortlichen Organe weit gereift [7]. Kinderheilkunde und Entwicklungspharmakologie setzten also alarmierende, übertriebene Behauptungen in die Welt.

4. In den Jahrzehnten nach 1962 entstand langsam der Umkehrschluss, „on-label“ sei sicher und „off-label“ unsicher. Medizinisch ist das nicht unbedingt richtig. Ein Medikament hilft einem 18-Jährigen genauso wie einem 17-Jährigen. Der 18. Geburtstag ändert den juristischen Status, nicht den Körper. Die fehlerhafte Gleichsetzung der

ANGRIFF
auf die EU-Verordnung über
Kinderarzneimittel

juristischen Definition von Kindern (Minderjährigkeit) mit einem physiologischen Begriff geht auf Shirkey und die AAP zurück [8].

5. Seit den 60er-Jahren ist das wissenschaftliche Fundament der Zulassungsbehörden stärker geworden, aber auch ihr Wunsch nach mehr gesellschaftlicher Anerkennung und Einfluss.
6. Entwicklungspharmakologie, höherer Stellenwert von Kindern, Fehlen kinderfreundlicher Formulierungen (kleine Kinder können keine Tabletten schlucken) und mehr führten zu einer politischen Debatte in den USA und schließlich zum US-Kinder-gesetz [1][8]; dies zementierte die Gleichsetzung des juristischen mit dem physiologischen Kinderbegriff.

In der Europäischen Union (EU) wurde um das Jahr 2000 viel zur Kinderentwicklungspharmakologie publiziert, teilweise mit alarmistischen Behauptungen, z.B. dass eine off-label Behandlung von Kindern häufiger Nebenwirkungen verursache. Aber die Publikationen zeigten vor allem, dass neue Erkenntnisse nicht ausreichend im Klinikalltag berücksichtigt wurden. Das aber waren keine Probleme, die durch eine Änderung der Labels behebbar gewesen wären.

Je komplexer das Krankheitsbild, desto mehr off-label wird in der Intensiv- und Notfallmedizin verwendet, bei Erwachsenen und Kindern, und selbstverständlich gibt es dann auch mehr Nebenwirkungen. Diese Beobachtung ist eher banal.

Schön klingende, fundamentale Schlussfolgerungen wurden gemacht, wie z. B.: Kinder hätten das gleiche Recht auf Behandlung wie Erwachsene [9]. Das ist eine juristische und moralische Argumentation. Industrielle Produktion und breite Verfügbarkeit von Penicillin (nicht seine Entdeckung) hatten zu einer medizinischen Revolution geführt. Die US-pharmazeutische Gesetzgebung von 1962 balancierte bei neuen Medikamenten Wirksamkeit und potenzielle Gefahren



neu. Ab jetzt spielten Zulassungsbehörden eine zunehmende Rolle. 1962 steckten Entwicklungspharmakologie und Neonatologie noch in ihren Kinderschuhen. Die meisten Frühgeborenen starben. Moderne Medikamente haben seither viel verändert. Europäi-

sche Kinderärzte waren bereits gut ausgebildet und lernten, Medikamente zu dosieren, aber sie benutzten dabei mechanistisch Formeln und Dosierungstabellen, die sich im Nachhinein bei sehr jungen Patienten oft als falsch herausstellten.

ANZEIGE



central

Wir verwirklichen Ihre Studienidee



- *Strategische Beratung*
- *Studienkonzeption und Design*
- *Prüfpläne, Beobachtungspläne*
- *Organisatorische Studienplanung*
- *Regulatory Affairs*
- *Studienmanagement*
- *Monitoring*
- *Datenmanagement*
- *Pharmakovigilanz, Medizinproduktevigilanz*
- *Studienassistenz*
- *Medical Writing*
- *Publikation von Studienergebnissen*

CenTrial GmbH
 Paul-Ehrlich-Straße 5 · 72076 Tübingen
 Weitere Informationen:
www.central.de



Medical Valley Hechingen



MITGLIED DES BVMA
BVMA MEMBER

Die Revision überholter Vorstellungen sowie vermehrte Vorsicht bei Neugeborenen und bessere Dosierungen bei kleinen Kindern ist eigentlich nichts Besonderes. Entwicklungspharmakologen wussten auch, dass die Kinderforschung in den USA weiter vorangeschritten war. Jetzt riefen Entwicklungspharmakologen und Zulassungsbehörden gemeinsam nach mehr Studien zur Zulassung von Arzneimitteln für Kinder [9].

Fachrichtungen in der Kinderheilkunde

Die gesamte pädiatrische Onkologie hat sich off-label entwickelt: Für Erwachsene entwickelte Zytostatika wurden an Kindern in klinischen Studien, nicht Zulassungsstudien, geprüft [1][8]. Dies hat viele Leben gerettet. Labels spielten hierbei keine Rolle.

Die Neonatologie entwickelte sich etwa ab 1960 rapide – Steroide, Lung Surfactants und Antibiotika halfen dabei. Das Gleiche gilt für die vielen neuen pädiatrischen Fachrichtungen. Kinder haben insgesamt enorm vom pharmazeutischen Fortschritt profitiert.

Mythen zur Arzneimittel-anwendung bei Kindern

Dokumente der European Medicines Agency (EMA) haben den Mythos der Unsicherheit von off-label

Gebrauch bei Kindern eifrig mitzementiert. Ein Dokument mit dem Titel "Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children" [10] erwähnt mit keinem Wort Neonatologie oder Kinderonkologie. Angestellte der EMA oder nationaler Zulassungsbehörden sprechen vom "lack of availability of appropriate medicines for children" [11] oder vom "neglect of children in the development of effective and safe medicinal products" [12].

Es ist akzeptabel, wenn Behördenmitarbeiter privat lieber neue Kindermedikamente sehen würden als neue Betablocker. Aber damit werden Behauptungen, Kinder seien unterversorgt, nicht richtig. Kinder sind keine andere Spezies. Ihr Körper wird vor der Volljährigkeit erwachsen. Shirkeys Konzept der „therapeutischen Waisenkinder“ ist eine Unschärfe und Begriffsverwirrung an der Schnittstelle von Medizin und Recht.

Präambel 3 der EU-Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 über Kinderarzneimittel stellt die Erkenntnisse der Entwicklungspharmakologie bei Kleinkindern so dar, als ob sie für jeden unter 18 zuträfen. Artikel 2(1) definiert die „pädiatrische Bevölkerung“ (siehe im Kasten unten).

Der medizinische Wert von PIPs

Die meisten Organsysteme sind bei Jugendlichen schon so reif, dass eine Erwachsenen dosierung ange-

bracht ist. Niemand zweifelt ernsthaft an der Wirksamkeit von Antibiotika oder antiviralen Substanzen bei Jugendlichen. Separate Wirksamkeitsstudien an Jugendlichen und Schulkindern sind bei fast allen Medikamenten medizinisch sinnlos; traditionelle kinderärztliche Dosisempfehlungen waren und sind ausreichend. Früh- und Neugeborene sind in der Tat sehr verschieden von Erwachsenen, und es gibt auch Bereiche, in denen man auch bei Jugendlichen besonders vorsichtig sein muss, z.B. bei einer psychiatrischen oder hormonellen Behandlung. Aber die große Mehrzahl der klinischen Studien im Sinne der PIPs betrifft Zwei- bis 17-Jährige.

Ursprünglich stand das Melanom auf der Liste der Erkrankungen, die keinen PIP benötigen (class waiver). Tatsächlich ist das Melanom bei Minderjährigen sehr selten. Aber der class waiver für Melanom wurde 2008 mit nachweisbar falschen Begründungen widerrufen [1] [8]. Seitdem wurden zwölf Melanom PIPs erlassen [13]. Hiermit verschlimmert der EMA-Übereifer die schlechte Konstruktion des Gesetzes. Zwei Melanom PIP-Studien mussten 2016 abgebrochen werden [8][13], vier weltweite Studien an Minderjährigen mit Melanom und anderen Tumoren rekrutieren weiter [8]. Das ist besonders tragisch, da inzwischen eine wirksame Melanom-Behandlung existiert. Aber Melanom-PIPs halten die Patienten von wirksamer Behandlung oder Teilnahme an einer sinnvollen Studie ab.

Das Genom „konventioneller“ Melanome bei Erwachsenen und Jugendlichen ist so ähnlich, dass sie gleich behandelt werden sollten [14]. Ferner ignorieren die Melanom-PIPs seltene weitere Melanom-Typen, die eine andere Behandlung benötigen [14], mit der zusätzlichen Gefahr, dass PIP-Studien gerade solche Patienten rekrutieren.

EMA PIPs fordern 15 Kinderstudien in multipler Sklerose (MS), aber die Zahl minderjähriger Patienten mit MS erlaubt nur ein bis

Präambel 3	Das Fehlen von eigens an die pädiatrische Bevölkerungsgruppe angepassten Arzneimitteln führt zu Problemen; so erhöhen inadäquate Dosierungsinformationen das Risiko von Nebenwirkungen, einschließlich solcher mit tödlichem Ausgang, oder die Behandlung ist aufgrund zu niedriger Dosierung unwirksam, therapeutische Fortschritte werden für die pädiatrische Bevölkerungsgruppe nicht erschlossen, kindgerechte Zubereitungen und Verabreichungswege stehen nicht zur Verfügung und auf ärztliche Verschreibung hin zubereitete Arzneimittel (Formula magistralis und Formula officinalis) zur Behandlung der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe können von mangelhafter Qualität sein.
Artikel 2(1)	Über die Begriffsbestimmungen des Artikels 1 der Richtlinie 2001/83/EG hinaus bezeichnet im Sinne dieser Verordnung der Begriff 1) „pädiatrische Bevölkerungsgruppe“: den Teil der Bevölkerung zwischen der Geburt und 18 Jahren; [...].

Aus der EU-Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 über Kinderarzneimittel.

zwei parallele Studien weltweit [15]. Die class waivers wurden 2015 erneut revidiert. Dadurch werden PIPs ab 2018 für bei Kindern noch seltener auftretende Krankheiten als die MS verlangt, z. B. für Leberkrebs [8][16]. PIPs für seltene Krankheiten überschwemmen geradezu die Welt mit Studien, für die es nicht genug Patienten gibt. Sie werden seit 2014 „Geisterstudien“ genannt, die unglückseligen Patienten „therapeutische Geiseln“ [1][15].

Interessenskonflikte

US- und EU-Gesetze zu Kinderarzneimitteln setzen die juristische mit der physiologischen Definition von Kindern gleich. Wichtige Interessenskonflikte wurden dabei bisher nicht angesprochen: Die Entwicklungspharmakologie hat materielles Interesse an mehr Kinderstudien. Diese erlauben Publikationen, akademische Karrieren, Forschungsgelder und Ansehen. Auftragsforschungsunternehmen freuen sich über Kinderstudien und verdienen an ihnen, auch wenn sie sinnlos sind. Die Zulassungsbehörden wollen mehr Macht in der Balance von Akademie, Behörden und Industrie. Alle daran Beteiligten argumentieren mit dem Kinderwohl, doch ist dies Argument bloß vorgeschoben.

Schlussfolgerung

Niemand zweifelt an der Bedeutung der Entwicklungspharmakologie bei kleinen Kindern. Aber die meisten Medikamente, für die US Pediatric Exclusivity Kinderstudien belohnte, werden bei Kin-

dern kaum gebraucht [17]. Neue Medikamente wirken immer gezielter, z. B. gegen Krebs bei Erwachsenen. Solche Medikamente werden aber im Gegensatz zu Zytostatika bei Kindern wenig ausgerichtet.

Dadurch, dass das EU-Gesetz ehrgeiziger ist als die US-Gesetzgebung, zeigt es die Schwächen einer ungehemmten Zulassungslogik deutlicher:

- PIPs sind nicht von medizinischem Wohlwollen geprägt, vielmehr behandeln sie Kinder als Zulassungsobjekte.
- Kinder brauchen nicht mehr, sondern sinnvolle klinische Studien.

Unternehmen in der Zwickmühle – was tun?

Ohne PIP ist die EU-Zulassung neuer Medikamente blockiert. Besteht die EMA auf Kinderstudien, muss das pharmazeutische Unternehmen nachgeben. Das bringt Pharmafirmen in eine Zwickmühle. Gute Miene zum bösen Spiel zu machen, bringt für einige Jahre Ruhe. Aber Firmen müssen mittelfristig mit Vertrauensschaden und horrenden Schadensersatzprozessen rechnen, wenn entsetzte Eltern erkennen, was ihren Kindern angetan wurde [1][8][13]. Amerikanische Gerichte werden sich nicht von der EMA beeindrucken lassen.

Bevor fragwürdige pädiatrische Studien mit einem Schulterzucken akzeptiert werden, sollte die Geschäftsleitung informiert werden. Prozesse können zu einem Desaster werden, das die Firma ruiniert. Umgekehrt liegt hier das Potenzial, Medikamentenentwicklung neu in der Öffentlichkeit zu positionieren.

Die bizarre Konsequenz der EU-Verordnung über Kinderarzneimittel ist, dass Unternehmen jetzt Kinder vor den Behörden schützen müssen. Firmen sollten Bedenken im PIP klar dokumentieren und erklären, warum z. B. Melanom-Kinderstudien keinen Sinn machen und warum sie dennoch solche Studien aus rechtlichen Gründen „vorschlagen“.

Die EU-Staaten sind Rechtsstaaten; für die EMA ist der Europäische Gerichtshof (EuGH) zuständig. Im Urteil der ersten Instanz des EuGH zu der bisher einzigen PIP-Klage diskutiert Absatz 84 ausdrücklich die Möglichkeit, den PIP nur als „precautionary measure“ einzureichen und parallel vor dem EuGH zu klagen [18].

Betroffene Firmen müssen aber nicht gleich klagen. Für jede fragwürdige Studie sollten nach Protokollerstellung und Zentrumswahl die zuständigen Ethik-Kommissionen von der Zweifelhaftheit der PIP-erzwungenen Studie informiert werden. Nach Studienablehnung beantragt die Firma eine PIP-Modifikation. Sie bleibt gesetzeskonform, die EMA kann die Validierung des Zulassungsantrags nicht mit Verweis auf mangelnde Studiendurchführung verweigern.

Solange PIPs wenig diskutiert werden, werden die meisten PIP-Studien von den zuständigen Ethik-Kommissionen genehmigt. Doch manchmal zeigen schon die Einschlusskriterien in die Studie die medizinische Sinnlosigkeit, z. B. bei Studien an Jugendlichen nach dem Schluss der Wachstumsfugen (womit ja ihr Körper erwachsen wird) und vor dem 18. Geburtstag [8]. Aber bei vielen Studien erschließt sich ihre Sinnlosigkeit erst durch systematischen Vergleich aller PIPs für dieselbe Krankheit, z. B. Mela-

ANZEIGE

GCP nach AMG oder MPG Study Nurse Kurs Clinical Project Management	Basis-, Aufbau- und Refresherkurse Als Präsenz-, Inhouse- und Online-Trainings möglich	Besuchen Sie uns unter www.pharmaakademie.com	 PHARMAAKADEMIE SEIT 1989 SEMINARERFAHRUNG Pharmaakademie GmbH & Co. KG Gerberstr. 15 04105 Leipzig Fon +49 (0)341 99 38 14 0 Fax +49 (0)341 99 38 14 19 kontakt@pharmaakademie.com www.pharmaakademie.com
Berlin Bremen Essen Hamburg Köln Leipzig Mannheim München Nürnberg Stuttgart			

nom [1][8][13], multiple Sklerose [15] oder Psoriasis [19].

PIP-Studien werden weltweit von ahnungslosen Klinikern durchgeführt. Die insgesamt mehr als 50 Ethik-Kommissionen der abgebrochenen Melanom-Studien [8][13] hätten diese nicht genehmigen sollen. Laufende fragwürdige PIP-Studien sollten suspendiert werden.

Sinnvolle Studien

Separate Studien zum Nachweis der Wirksamkeit eines Arzneimittels bei Minderjährigen entsprechen nicht mehr in toto dem heutigen Stand der Wissenschaft. Seit 2016 erlaubt die FDA die Extrapolierung der Wirksamkeit von Antiepileptika gegen partial onset seizures von Erwachsenen herunter bis zu 4 Jahren [8]. Modellierung und Simulation erlauben die Berechnung effizienter Dosen. Es müssen nicht aufwendige separate Zulassungsstudien sein. Im „opportunistischen“ Konzept wird bei therapeutischer off-label Behandlung minderjähriger Patienten etwas mehr Blut entnommen und für Pharmacokinetik/ Pharmacodynamik-Analysen verwendet [20][21]. In der Zeit des Internets sind Dosisinformationen jederzeit abrufbar. Bei Sicherheitsbedenken sind Register ausreichend.

Neues juristisches Rahmenwerk

Ein Gesetz wäre wünschenswert, das sinnvollen Medikamentengebrauch formal legalisiert, zunächst wenigstens bei Jugendlichen. Ärzte sollten nicht mehr die Verschreibung eines wirksamen Medikaments für 17-Jährige fürchten müssen.

Die Kräfte des Marktes

Zur Behandlung „wirklicher“ Kinderkrankheiten und seltener Krankheiten brauchen wir neue Medikamente. Es gibt Lichtblicke, z. B. die Entwicklung von Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose

(Mukoviszidose) mit Unterstützung der Cystic Fibrosis Foundation. Der US „Create Hope Act“ bietet verkaufbare Gutscheine für neue Medikamente gegen seltene Krankheiten – jeder Gutschein erlaubt die beschleunigte Prüfung eines Medikaments durch die FDA und kann mehrere Hundert Millionen Dollar wert sein [22]. Selbst das ist nur ein Tropfen auf den heißen Stein. Philanthropen haben ganz andere Beiträge zur Verfügung, z. B. die Chan & Zuckerberg- oder die Gates-Foundation; sie vertrauen Universitäten hohe Geldsummen an, aber diese entwickeln keine Medikamente.

Wir brauchen einen Wettbewerb, in dem Milliarden darauf warten, für Medikamente ausgeschüttet zu werden, die regulatorisch definierte therapeutische Meilensteine erreichen. Gesetze und Verordnungen zur Erhöhung der Zulassungszahlen von Kinderarzneimitteln fesseln die Visionen, mit neuen Therapien mehr Krankheiten heilen zu können.

Natürlich schließt das Unwägbarkeiten ein: Für welche Krankheit wird der nächste therapeutische Durchbruch erreicht werden? Ivacaftor hilft nicht allen Patienten mit zystischer Fibrose, nur denen mit einer speziellen Mutation; das wusste die Cystic Fibrosis Foundation vorher auch nicht.

Die Entwicklung neuer Medikamente braucht weltweit neue Anstöße. Dabei haben die US- und EU-Verordnungen über Kinderarzneimittel die Kinderheilkunde nicht vorangebracht. Neue Behandlungen von Krebs wurden atemberaubend schnell entwickelt, dank den Kräften des Marktes. Wir benötigen diese Kräfte auch für die Entwicklung von Therapien für Kinder und seltene Krankheiten. Die Verordnungen über Kinderarzneimittel dagegen gehören auf den Müllhaufen der Geschichte. |

Quellen

[1] Rose K: Medikamente und ihre Entwicklung für Kinder. Schweizerische Ärztezeitung 2016, 2016; 97(46):1620–1622. URL: www.saez.ch/docs/saez/2016/46/de/SAEZ-04880.pdf (letzter Aufruf: 25.09.2017).

[2] Donohue J. A History of Drug Advertising: The Evolving Roles of Consumers and Consumer Protection. Milbank Q. 2006 Dec; 84(4):659–699. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2690298/pdf/milq0084-0659.pdf> (letzter Aufruf: 25.09.2017).

[3] Shirkey H: Editorial Comment: Therapeutic Orphans. Pediatrics 1999; 104(3 Pt 2):583–584 (Reprint von 1968). URL: http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/104/Supplement_3/583.full.pdf (letzter Aufruf: 25.09.2017).

[4] American Academy of Pediatrics (AAP) – Committee on Drugs: Guidelines for the Ethical Conduct of Studies to Evaluate Drugs in Pediatric Populations. Pediatrics 1977; 60:91–101. URL: <http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/60/1/91.full.pdf> (letzter Aufruf: 25.09.2017).

[5] American Academy of Pediatrics (AAP) – 1995: Guidelines for the Ethical Conduct of Studies to Evaluate Drugs in Pediatric Populations, Committee on Drugs. Pediatrics 1995; 95:286–294. URL: <http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/95/2/286.full.pdf> (letzter Aufruf: 25.09.2017).

[6] Christensen ML, Helms RA, Chesney RW: Is pediatric labeling really necessary? Pediatrics 1999; 104(3 Pt 2):593–7. URL: http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/104/Supplement_3/593.full.pdf (letzter Aufruf: 25.09.2017).

[7] Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE: Developmental pharmacology drug disposition, action, and therapy in infants and children. N Engl J Med. 2003; 349(12):1157–67.

[8] Rose K & Walson PD: Do Pediatric Investigation Plans (PIPs) Advance Pediatric Healthcare? Pediatr Drugs 2017, in press.

[9] Choonara I, Dunne J: Licensing of Medicines. Arch Dis Child. 1998; 78(5):402–3. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1717564/pdf/v078p00402.pdf> (letzter Aufruf: 25.09.2017).

[10] European Medicines Agency 2004 – EMEA/126327/2004: Evidence of harm from off-label or unlicensed medicines in children. URL: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500004021.pdf (letzter Aufruf: 25.09.2017).

[11] Rocchi F, Paolucci P, Ceci A, Rossi P: The european paediatric legislation: benefits and perspectives. Italian Journal of Pediatrics 2010, 36:56 URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2933611/pdf/1824-7288-36-56.pdf> (letzter Aufruf: 25.09.2017).

[12] Mentzer D: Progress review of the European Paediatric Regulatory Framework after

six years of implementation. *Int J Pharm.* 2014; 469(2):240–3.

[13] Rose K, Walson PD: Do the European Medicines Agency (EMA) Decisions Hurt Pediatric Melanoma Patients? *Clinical Therapeutics* 2017, 39(2), 253–265.

[14] Pappo AS: Pediatric Melanoma: The Whole (Genome) Story. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2014; e432-5. URL: <http://meetinglibrary.asco.org/record/89041/edbook#fulltext> (letzter Aufruf: 25.09.2017).

[15] Rose K, Mueller T: Children with Multiple Sclerosis Should Not Become Therapeutic Hostages. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders Ther Adv Neurol Disord.* 2016; 9(5):389–95. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4994785/pdf/10.1177_1756285616656592.pdf (letzter Aufruf: 25.09.2017).

[16] European Medicines Agency decision CW/0001/2015 of 23 July 2015 – EMA/498952/2015. URL: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/07/WC500190385.pdf (letzter Aufruf: 25.09.2017).

[17] Boots I, Sukhai RN, Klein RH, et al. Stimulation programs for pediatric drug research—do children really benefit? *Eur J Pediatr.* 2007; 166:849–855. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00431-006-0381-z.pdf> (letzter Aufruf: 25.09.2017).

[18] European Court of Justice. Order Of The President Of The Court Of First Instance, 24th April 2009, in In Case T 52/09 R. URL: <http://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?text=&docid=74391&pageIndex=0&doclang=en&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=690487> (letzter Aufruf: 25.09.2017).

[19] Rose K, Happle R: The Impact of Regulation on Pediatric Psoriasis Drug Approvals:

The Challenge of the European Union (EU) Pediatric Investigation Plans. *Pediatr Dermatol.* 2017; 34(3):e154–e159.

[20] Laughon MM, Benjamin DK Jr, Capparelli EV, et al.: Innovative clinical trial design for pediatric therapeutics. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2011; 4(5):643–52. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3184526/> (letzter Aufruf: 25.09.2017).

[21] Gonzalez D, Melloni C, Yogev R, et al.: Use of opportunistic clinical data and a population pharmacokinetic model to support dosing of clindamycin for premature infants to adolescents. *Clin Pharmacol Ther.* 2014; 96(4):429–37. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4862454/pdf/zac2888.pdf> (letzter Aufruf: 25.09.2017).

[22] Food and Drug Administration: Best Pharmaceuticals for Children Act and Pediatric Research Equity Act July 2016. Status Report to Congress. URL: www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/PediatricTherapeuticsResearch/UCM509815.pdf (letzter Aufruf: 25.09.2017).

HINWEIS der REDAKTION

Zum Thema “EU Paediatric Regulation” und “Paediatric Investigation Plans (PIPs)” wurden aktuell zwei Beiträge in der Zeitschrift “Pediatric Drugs” unter der Rubrik “Current Opinion” publiziert, einer von Dr. Klaus Rose, dem Autor auch dieses Beitrags.

Tomasi PA, Egger GF, Pallidis C, et al.: Enabling Development of Paediatric Medicines in Europe: 10 Years of the EU Paediatric Regulation. *Pediatr Drugs* 2017. <https://doi.org/10.1007/s40272-017-0261-1>.

Rose K, Walson PD: Do Paediatric Investigation Plans (PIPs) Advance Paediatric Healthcare? *Pediatr Drugs* 2017. <https://doi.org/10.1007/s40272-017-0260-2>.

AUTOR



Dr. med. Klaus Rose hat Psychologie, romanische Sprachen und Medizin studiert und hat nach der Facharztausbildung in Deutschland und England zwanzig Jahre in der pharmazeutischen Industrie gearbeitet. Er war Global Head Pediatrics bei Novartis von 2001 bis 2005, Global Head Pediatrics bei Roche von 2005 bis 2009; seit 2011 ist er selbstständig, berät zu Fragen der Medikamentenentwicklung für Kinder, spricht auf Konferenzen und publiziert. Er ist verheiratet und hat zwei Töchter, davon eine schwerbehindert mit einem seltenen Syndrom.

ANZEIGE

for smart decision makers
in clinical research

Read about **ideas & tools**
for effective clinical research

Follow **today's topics**
in clinical research

Knowledge base: biostatistics, safety,
study design, study management,
digitalization & data management

it's free! sign up now @

CLiNfo.EU

Der Anspruch auf die Teilhabe am medizinischen Fortschritt ist unseren Kindern nicht zu nehmen

Auch Kinder haben das Recht auf klinisch geprüfte Arzneimittel

Fünfzehn Jahre nach der EU-Initiative „Better Medicines for Children“ im Jahre 2002 und zehn Jahre nach dem Inkrafttreten neuer Gesetze und der mitunter schwierigen Umsetzung kritisiert Dr. Klaus Rose in seinem Beitrag „Paediatric Investigation Plans (PIPs) – oft sinnlos oder sogar nachteilig für Kinder“ (siehe Seite 132) vehement sämtliche „pharmazeutische Kindergesetze“ und führt aus, dass diese „auf den Müllhaufen der Geschichte“ gehören. Schon die Wortwahl zeugt davon, dass das Bemühen, auch Kinder am großartigen Fortschritt der Arzneimittelentwicklung teilhaben zu lassen, überhaupt nicht verstanden wurde. Kinder sind mitunter lästig, auch für die pharmazeutische Industrie, aber Kinder sind unsere Zukunft und haben es verdient, wissenschaftlich korrekt behandelt zu werden. Den Anspruch auf die Teilhabe am medizinischen Fortschritt kann Dr. Klaus Rose den Kindern nicht nehmen.

| Prof. Dr. Dr. Wolfgang Rascher, PD Dr. Antje Neubert, Kinder- und Jugendklinik, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

Hintergrund

Kinder sind bei der Behandlung mit Medikamenten benachteiligt, weil die Wirksamkeit und Sicherheit der Pharmaka bei Kindern oft nicht entsprechend den wissenschaftlichen Standards geprüft sind und die Kinder dann einem höheren Risiko für eine Schädigung durch Arzneimittel ausgesetzt sind [1].

Ethische Bedenken gegenüber dem Einschluss von Kindern in die therapeutische Arzneimittelforschung führten jahrelang dazu, dass Medikamente für Kinder nicht ausreichend geprüft wurden, um die richtige Dosis zu finden, den Wirkungsnachweis zu führen und die Si-

cherheit bzw. die Sicherheitsrisiken zu erfassen [2]. Stattdessen wurden sogar Kontraindikationen für den Einsatz der Medikamente bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ausgesprochen.

Bis zum Ende des letzten Jahrhunderts war eine therapeutische Forschung mit Arzneimitteln bei Kindern nur möglich, wenn für das Kind in der Studie ein direkter Nutzen erkennbar war. Aber damit wurden Kinder vom Fortschritt ausgegrenzt und schlechter behandelt.

Auch heute noch werden Arzneimittel bei Kindern ohne wissenschaftliche Basis, ohne valide Dosisfindung, ohne Wirksamkeitsnachweis und ohne Prüfung der Sicherheit off-label verschrieben

– im Try & Error-Verfahren oder in einem systematischen „individuellen“ Heilversuch.

Diese ungerechte Behandlung der Kinder wurde in Europa erst nach Ausklang des letzten Jahrhunderts abgestellt – in Anlehnung an die Entwicklung in den USA. Dazu wurden durch die EU-Initi-

ative „Better Medicines for Children“ im Jahre 2002 klare Ziele für Gesetzesänderungen formuliert: Die Forschungsqualität bei der Entwicklung von Kinderarzneimitteln ist anzuheben, die Anzahl der zugelassenen Medikamente bei Kindern und Jugendlichen ist zu steigern, die Kenntnis der Arzneimitteltherapie bei Kindern ist zu verbessern und unnötige Studien bei Kindern sind zu vermeiden. Damit dienen klinische Studien heute dem Schutz der Kinder durch Forschung und sind ethisch geboten.

Gesetzesänderung zum Wohl der Kinder

Der ethische Grundkonflikt, dass nämlich Arzneimittelforschung mit Kindern ethisch geboten, aber wegen der oben genannten Limitationen auch bedenkenswert ist, ist im Prinzip nicht auflösbar. Es besteht aber die Möglichkeit, diesem Konflikt mit klaren Regeln angemessen zu begegnen und diesen Konflikt ethisch vertretbar auszustehen [2]. Die Europäische Union (EU) hatte um die Jahrhundertwende mit Gesetzesänderungen das Ziel verfolgt,

VERTEIDIGUNG
der EU-Verordnung über
Kinderarzneimittel

die Unrechtsbehandlung der Kinder aufzuheben, die Anzahl an Studien mit Kindern zu steigern, für Studien einen hohen wissenschaftlichen und ethischen Standard einzufordern und unnötige Studien zu vermeiden.

Nach dem deutschen Arzneimittelgesetz (AMG) war die Prüfung von Arzneimitteln bei Kindern bis 2004 nur zulässig, wenn ein direkter Nutzen für die pädiatrischen Patienten gegeben war oder sehr wahrscheinlich erschien. Mit einer Richtlinie (EU-Direktive 2001/20/EC) hat die EU Änderungen in den Arzneimittelgesetzen der europäischen Länder gefordert, die in Deutschland mit der 12. AMG-Novelle (2004) umgesetzt wurden. Damit muss bei Studien mit Kindern zumindest ein Gruppennutzen (Nutzen für die Gruppe der Kinder mit der gleichen Krankheit) gelten; der direkte Nutzen für alle individuellen Patienten in der Studie ist

nicht unbedingt erforderlich. Eine separate Aufklärung für Schulkin- der und Jugendliche mit schriftlicher Zustimmung/Billigung (Assent) wurde eingeführt, ebenso muss die Ethik-Kommission, die über die Genehmigung zur klinischen Prüfung mitentscheidet, über pädiatrischen Sachverstand verfügen, und der Prüfarzt muss im Umgang mit Minderjährigen erfahren sein (§40 Abs. 4 Satz 3 AMG). Besonders wichtig ist die Abwägung eines minimalen Risikos und einer minimalen Belastung der Kinder in den Studien.

Zur gleichen Zeit hat die EU Richtlinien zur Harmonisierung der einzelstaatlichen Rechtsvorschriften zur Wahrung der öffentlichen Gesundheit und zur Verwirklichung des Ziels eines Binnenmarktes für Arzneimittel geschaffen (Richtlinie 2001/83/EC) und grundsätzlich verboten, Arzneimittel ohne Genehmigung (Off-Label-Anwendung)

zu vermarkten. Die Entscheidung über die Erteilung oder Ablehnung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen beruht auf einer Bewertung der Qualität, der Wirksamkeit und der Sicherheit des Arzneimittels sowie auf einer von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency – EMA) durch ihre wissenschaftlichen Ausschüsse und von den zuständigen nationalen Behörden durchgeführten Nutzen-Risiko-Bewertung. Auch wurde im Jahre 2004 die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung – GCP-V) verbindlich eingeführt.

Zudem hat die EU eine Verordnung erlassen (EU-Regulation 1901/2006/EC), damit Kinder an den Entwicklungen der Arzneimittelforschung Anteil haben. So müssen pharmazeutische Unternehmer

ANZEIGE

25 Jahre BVMA Symposium

Klinische Forschung im europäischen Wandel: Patients first!

Neben dem sehr geschätzten Update der Regularien – inklusive 4. AMG Änderungsgesetz, EU Guidelines und Neues zu ICH-GCP – steht diesmal der Patient im Mittelpunkt. Eine »Patientenvorausverfügung« zur gruppennützigen Forschung wird uns beschäftigen – wie wird die Praxis dazu aussehen und wie stehen die Patienten dazu? Strahlenschutzgesetz und die neue »First-in-Human« Guideline stehen ebenfalls auf dem Programm.

Und schließlich interessiert uns alle der Brexit und seine Auswirkungen auf die Pharmaindustrie und die Regulatoren.

Wie immer ein spannendes und ausgewogenes Programm, das anlässlich des Jubiläums in besonders schöner Umgebung ausgerichtet wird.

Das »Get-together« am Vorabend findet im feierlichen Ehrensaal des Deutschen Museums, jedoch in gewohnt zwangloser Atmosphäre statt.

Wir laden Sie herzlich ein.

ANKÜNDIGUNG DES BVMA ZUM JUBILÄUMS-SYMPOSIUM AM 24. NOVEMBER 2017



Anmeldung bitte an: BVMA e.V., Frau Voßbeck
Rosenkavalierplatz 12 | 81925 München
Telefon 089 / 859 50 96 | Fax 089 / 859 50 97
E-Mail: bvma@bvma.de | www.bvma.de

schon bei der Entwicklung neuer Pharmaka den Einsatz der Substanzen bei Kindern und Jugendlichen planen und bei Neuzulassungen oder Ausweitung der Indikation einen pädiatrischen Entwicklungsplan für Kinder vorlegen (Paediatric Investigation Plan – PIP). Dieser wird vom Pädiatrieausschuss (Paediatric Committee – PDCO) der EMA geprüft, die nach Beratung verbindlich festlegt, ob das Medikament sofort auch an Kindern getestet wird, ob es nach erfolgreicher Entwicklung für Erwachsene später an Kindern geprüft wird (Zurückstellung, Deferral) oder ob es für Kinder nicht indiziert ist. Im zuletzt genannten Fall wird eine Freistellung (Waiver) ausgesprochen. Wenn die Studien wie geplant vorgenommen werden, erhalten die pharmazeutischen Unternehmer eine Patentschutzverlängerung für sechs Monate. Diese Regelung ist nun sechs Jahre in Kraft und hat zumindest bei neuen Medikamenten Kindern eine Zulassung beschert [3]. Es ist aber auch erkennbar, dass in den ersten zehn Jahren pharmazeutische Unternehmer und die PDCO das neue System von PIPs erst lernen und erarbeiten mussten und dass in den kommenden Jahren Anpassungen notwendig sind. Die Forderung von Dr. Klaus Rose, diese für die kranken Kinder positive Entwicklung rückgängig zu machen, muss vehement abgelehnt werden, weil viele gute Studiendaten die therapeutischen Möglichkeiten für Kinder und Jugendliche deutlich verbessert haben.

EU-Kinderarzneimittelverordnung – Erfolg und Herausforderung

Das Inkrafttreten der EU-Kinderarzneimittelverordnung im Jahr 2007 war ein bedeutender Meilenstein für die Verbesserung der Arzneimitteltherapie für Kinder und Jugendliche. Seither wurden aufgrund der neuen Gesetzgebung 238 neue Arzneimittel und 39 neue Darreichungsformen für Kinder zugelassen [3]. Als Beispiele seien neue Medikamente für Kinder mit

HIV, mit rheumatischen Krankheiten, mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und mit arterieller Hypertonie genannt. Darüber hinaus wurden auf Basis neuer Studienergebnisse Produktinformationen von bereits zugelassenen Arzneimitteln durch Empfehlungen oder Gegenanzeigen zu pädiatrischen Anwendungen erweitert. Auch hier kann ein deutlicher Anstieg (68 in 2004–2006 vs. 180 in 2012–2014) verzeichnet werden.

Bereits vor 2007 gab es eine Vielzahl an pädiatrischen Studien mit bereits zugelassenen Arzneimitteln, die den Zulassungsbehörden jedoch nicht vorlagen (19.000 Berichte für 1.000 aktive Substanzen). Als Teil der EU-Kinderarzneimittelverordnung (Artikel 45) wurden diese Kinderstudien der EMA (n=62) bzw. den nationalen Zulassungsbehörden (n=219) vorgelegt und führten zu 140 Aktualisierungen von Produktinformationen und zu 16 neuen pädiatrischen Indikationen – auch in Bereichen, in denen es bisher keine pädiatrischen Zulassungen gab.

Dies sind nur einige Beispiele für die positive Entwicklung infolge der EU-Kinderarzneimittelverordnung. Es verdeutlicht das Bemühen, dem Anspruch der Kinder auf eine bessere Arzneimitteltherapie zu genügen. Wie immer bei der Einführung von Neuerungen bleiben „Kinderkrankheiten“ nicht aus, und so gab es auch bei der EU-Kinderarzneimittelverordnung Aspekte, die unter den Erwartungen der Gesetzgeber blieben, wie z.B. die PUMA (Paediatric-Use Marketing Authorisation)-Zulassungen für Altmedikamente bzw. generische Wirkstoffe. Die Zulassung mit Unterlagenschutz für zehn Jahre (PUMA), um Studiendaten über Generika bei Kindern zu generieren, ist nicht wie geplant angenommen worden.

Off-Label-Anwendung – kein Mythos

Dr. Klaus Rose vertritt in seinem Beitrag die Meinung, dass Kinder

weiterhin Medikamente erhalten sollen, die nicht für sie zugelassen sind (Off-Label-Anwendung). Allein schon die Werbung für eine Off-Label-Anwendung ist heute nicht mehr rechtskonform. Wenn in der Fachinformation eines Medikamentes Kinder und Jugendliche unter Punkt 4.1 (Anwendungsgebiete) und unter Punkt 4.2 (Dosierung und Dauer der Anwendung) nicht erwähnt werden, verordnet der Arzt ein Medikament ohne Zulassung, wenn er es einem Kind oder Jugendlichen verordnet.

Der Arzt hat bereits bei der Verordnung einen ethischen Konflikt, indem er nicht nach Zulassungsstatus, sondern nach dem wissenschaftlichen Standard behandeln muss. Dies wird aus dem sogenannten „Aciclovir-Urteil“ des Oberlandesgerichts Köln vom 30.05.1990 klar [4]. Bei Verdacht auf Herpesenzephalitis wurde die Unterlassung einer Behandlung mit Aciclovir im Off-Label-Status als grober Behandlungsfehler angesehen, da die Wirksamkeit der Behandlung der Herpesenzephalitis mit Aciclovir in Studien belegt und dieser Off-Label-Einsatz bereits gängige Praxis war.

Auf der anderen Seite hat die Gesetzgebung Kriterien festgelegt, wann eine Erstattung der Kosten für ein Arzneimittel ohne Zulassung durch die gesetzlichen Krankenkassen möglich ist („Sandoglobulin-Urteil“ des Bundessozialgerichts vom 19.03.2002 [4]):

1. Die Krankheit ist schwerwiegend, d.h. lebensbedrohlich oder beeinträchtigt die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig.
2. Es ist keine andere (zugelassene) Therapie verfügbar.
3. Aufgrund von Forschungsergebnissen besteht berechtigte Hoffnung auf einen Behandlungserfolg.

In der Pädiatrie werden diese Kriterien nicht ausreichend berücksichtigt, da nicht selten auch bei nicht schwerwiegenden Krankheiten Medikamente außerhalb der Zulassung verordnet werden und auf zugelassene Alternativen ver-



OPIS
A personal touch.

zichtet wird. Dies betrifft z.B. Salben bei Unkenntnis der Zulassung oder unterdosierte Antibiotika bei Virusinfektionen [1]. Bei stationärer Behandlung ist der zulassungsüberschreitende Einsatz von Medikamenten häufig; je nach Krankheit und Alter erhalten 60 bis 100 Prozent der Patienten im Krankenhaus mindestens ein Medikament, das für die Indikation oder die Altersgruppe nicht zugelassen ist. In der ambulanten Verordnung sind es 10 bis 20 Prozent [1].

Problematisch in der Off-Label-Anwendung bei Kindern ist, dass häufig die Dosis nicht wissenschaftlich korrekt in validen Dosisfindungsstudien ermittelt, sondern nur kalkuliert (errechnet) wurde.

Ein Beispiel ist Isoniazid (INH), das viele Jahre gegen Tuberkulose bei Kindern in einer Dosis von 5 (4–6) mg/kg empfohlen wurde. Erst neuere pharmakokinetische Daten und eine Neubewertung durch die Behörden führten zur Empfehlung der richtigen Dosis von 10 (10–15) mg/kg [5]. In dem Bericht dazu ist aufgeführt, dass das Alter die Pharmakokinetik von Isoniazid entscheidend beeinflusst, und zwar nicht nur im 1. Lebensjahr. Die N-Acetyltransferase 2 (NAT2), die Isoniazid vorstoffwechselt, wird erst in den ersten vier Lebensjahren aktiv. Auch die relative Unreife der Kapazität der Leber, Medikamente zu metabolisieren, verbessert sich in den ersten drei Lebensjahren. Trotzdem benötigen Kinder bezogen auf das Körpergewicht höhere Dosierungen, um die Wirkspiegel zu erreichen, wohl aufgrund eines höheren Verhältnisses von Lebergewicht/Körpergewicht und eines ausgeprägteren First-Pass-Effektes. Dieses Beispiel zeigt, dass pharmakokinetische Besonderheiten für jedes Medikament in den entsprechenden Altersstufen untersucht werden müssen. Erst valide Dosis-Wirkungs-Studien (Pharmakokinetik in unterschiedlichen Altersgruppen) haben dazu geführt, dass Kinder nunmehr seit ein paar Jahren die richtige Dosis dieses Medikamentes erhalten, das bereits über mehr als 40 Jahre bei Kindern ange-

wendet wird. Ähnliches ist von anderen Arzneimitteln (z.B. Theophyllin) bekannt.

Vermeidung unnötiger Studien durch Extrapolation

Durch Extrapolationen, Modelle und Simulationen (M&S) können Daten von Erwachsenen für die Entwicklung des Arzneimittels bei Kindern und Jugendlichen genutzt werden. Darauf weist auch Dr. Klaus Rose in seinem Beitrag hin. Jedoch muss die Extrapolation auf wissenschaftlicher Basis erfolgen. Die Extrapolation von Daten bei der Entwicklung von Arzneimitteln für Kinder wird bereits genutzt [6][7]. Voraussetzung ist, dass die betreffende Krankheit sowohl zwischen erwachsenen und pädiatrischen Patienten als auch innerhalb der pädiatrischen Altersgruppen ähnlich verläuft. Kürzlich berichteten Stefanska und Mitarbeiter [8], wie die EMA im Rahmen pädiatrischer Prüfpläne (PIPs) diese Verfahren bei der Zulassung von Biologika bei Kindern und Jugendlichen genutzt hat. Dadurch waren weniger Studiendaten für die Zulassung bei pädiatrischen Patienten notwendig, ohne dass dabei Abstriche hinsichtlich der Wertigkeit der Daten gemacht werden mussten.

Auch konnte erst kürzlich gezeigt werden, dass die Biologie des malignen Melanoms bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen identisch ist [9], sodass die Extrapolation von Wirksamkeitsdaten einer Arzneimitteltherapie wissenschaftlich möglich wurde. Jedoch kommt man nicht umhin, in den verschiedenen Altersgruppen die Pharmakokinetik des Arzneimittels zu untersuchen und Sicherheitsdaten zu generieren. Dazu ist es nötig, kurz nach der Zulassung des Arzneimittels für die Anwendung bei Erwachsenen und vor einer Off-Label-Anwendung bei Kindern und Jugendlichen die ersten pädiatrischen Patienten für pharmakokinetische Untersuchungen in Studien einzuschließen. In solchen Fällen besteht hohe Bereitschaft zur Mitarbeit in der Studie,



**PEOPLE
STILL
MAKE
THE
DIFFERENCE**

for information
office@opiseurope.com
opis-europe.com
 +49 (0)89 710422045

und auch bei seltenen Krankheiten wird es gelingen, Kinder, Jugendliche und ihre Eltern für die Mitarbeit in einer klinischen Studie zu gewinnen.

Die off-label-Anwendung eines Arzneimittels bei seltenen Krankheiten führt immer wieder in einen ethischen Konflikt: Wenn nämlich ein Medikament unmittelbar nach der Zulassung zur Behandlung Erwachsener Off-Label als individueller Heilversuch bei Kindern oder Jugendlichen eingesetzt wird, dann können diese Patienten später nicht mehr an einer Kinderstudie mit dem gleichen Wirkstoff teilnehmen. Sie fehlen dafür gerade deshalb, weil es eben nur wenige pädiatrische Patienten mit der jeweiligen seltenen Krankheit gibt. Bei sehr seltenen Krankheiten behindert eine frühe Off-Label-Anwendung dann die wissenschaftliche Forschung zum Wohle der Kinder. Wenn die Kinderstudien direkt nach der Zulassung für Erwachsene vorgenommen würden, wäre das ein großer Erfolg.

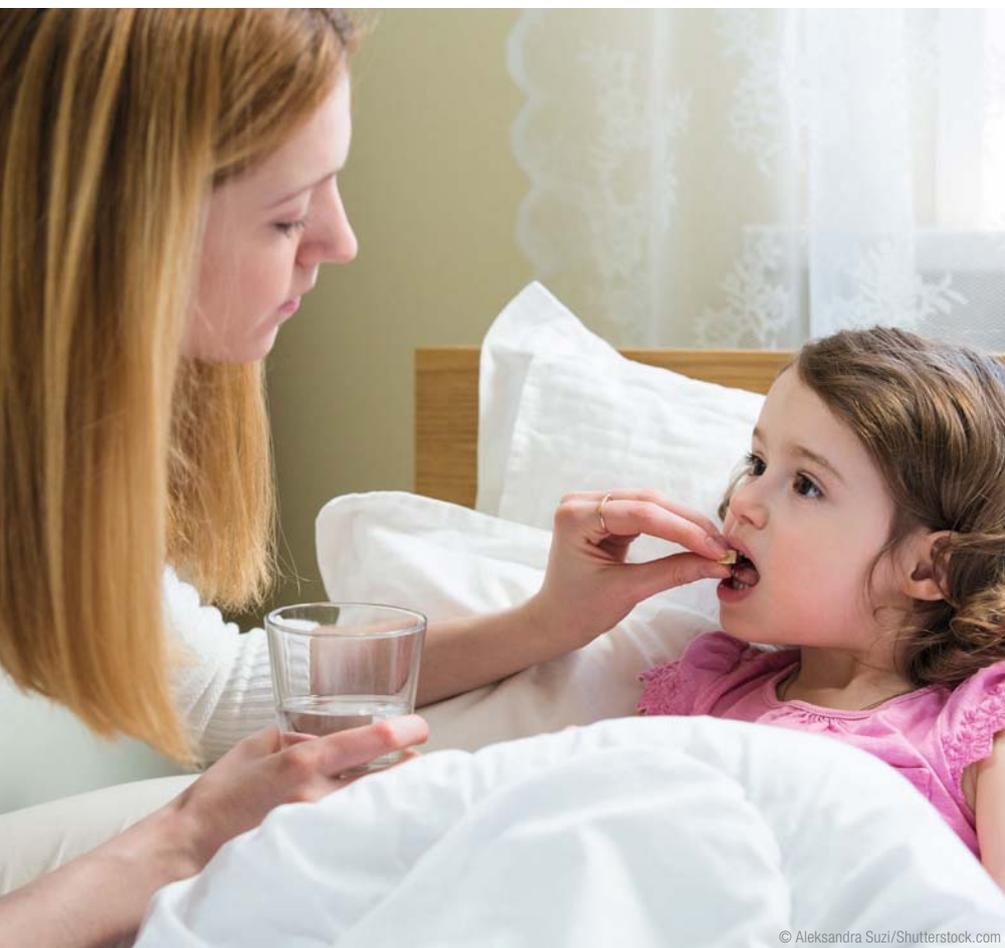
Der medizinische Wert von PIPs

Dr. Klaus Rose leugnet den Wert der pädiatrischen Prüfpläne und empfiehlt, zu den traditionellen kinderärztlichen Dosisempfehlungen zurückzukehren, die ohne Studien nicht evidenzbasiert sind. Diese Forderung ist ungeheuerlich, benachteiligt alle kranken Kinder und entspricht nicht den heutigen wissenschaftlichen Ansprüchen. Erst die gesetzliche Verpflichtung, bei der Entwicklung von neuen Medikamenten und von Medikamenten in neuen Indikationen von vornherein Kinder zu berücksichtigen, hat zuerst in den USA und jetzt auch in Europa die Arzneimittelsicherheit für Kinder erhöht [1]. Gerade in den letzten Jahren verstehen die Ärzte und Patienten, dass Schäden durch falsch eingesetzte Medikamente vermieden werden können, wenn die Ergebnisse aus klinischen Studien vorliegen und wissenschaftlich fundierte Emp-

fehlungen in den Fach- und Patienteninformationen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen gegeben werden. Wie oben ausgeführt, wurden durch PIPs in den letzten zehn Jahren 238 neue Arzneimittel und 39 neue Darreichungsformen für Kinder zugelassen und dieser Erkenntnisgewinn hat wohl einen messbaren medizinischen Wert, auch wenn man mehr erwartet hätte.

Dr. Klaus Rose hat nicht ganz unrecht, wenn er einige Inhalte von PIPs kritisiert und Änderungen fordert. Aber die Forderung kann nicht darin liegen, die PIPs wieder ganz abzuschaffen, sondern PIPs zu modifizieren. Darauf wurde mehrfach hingewiesen [10][11]. Insbesondere profitieren Kinder mit onkologischen Krankheiten wie Leukämien und soliden Tumoren nicht ausreichend von neuen Medikamenten, da bei der Entwicklung von Medikamenten für Krebserkrankungen bei Erwachsenen zu oft eine Freistellung (Waiver) ausgesprochen wird und die neuen biologischen Ansätze zur Krebstherapie auch für Krebsarten bei Kindern entwickelt werden müssen [12][13]. Der große Erfolg der pädiatrischen Onkologie lag bisher nicht in der Untersuchung einzelner Medikamente, sondern darin, die optimalen Medikamentenkombinationen und das Therapieschema gegeneinander zu prüfen (Therapieoptimierungsstudien). Nach der Optimierung der existierenden Therapien können aber nur neue Medikamente auf der Basis der Erkenntnis der Tumorbiologie die Heilungsrate bei kindlichen Tumoren verbessern.

Das Konzept, Kinder früh in der Entwicklung von neuen Medikamenten zu berücksichtigen und dies in PIPs niederzulegen, darf nicht verlassen werden. Es muss aber in den nächsten Jahren so modifiziert werden, dass es für die pharmazeutische Industrie und die Kinder in den klinischen Studien noch besser umgesetzt werden kann. Dies betrifft sowohl die



© Aleksandra Suzi/Shutterstock.com

Planung von klinischen Studien als auch die Umsetzung unter dem Gesichtspunkt, dass auch unnötige Studien mit Kindern vermieden und Kinder unmittelbar nach der Zulassung und vor einer Off-Label-Anwendung für Studien rekrutiert werden.

Fazit

Die Forderung von Dr. Klaus Rose, die gesetzlichen Regelungen rückgängig zu machen, die den Kindern Zugang zu wissenschaftlich basierten Arzneimitteltherapien ermöglicht hat und auch weiter ermöglichen wird, muss sehr entschieden zurückgewiesen werden. Dr. Klaus Rose (und seine Gesinnungsgenossen) können den Kindern die Teilhabe am Fortschritt der Arzneimittelentwicklung nicht mehr nehmen. Aber wir benötigen eine Anpassung, so wie das im Ansatz für die PUMA-Zulassung im Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz – AMVSG) geschehen ist [14]. Die EMA und das PDCO haben diese Aufgabe erkannt, und es wird weitere zehn Jahre dauern, bis die Mängel beseitigt sind, die bei der Einführung einer gesetzlich verpflichtenden Teilhabe von Kindern am medizinischen Fortschritt der Arzneimitteltherapie aufgetreten sind.

Dr. Klaus Rose hat die Nebenwirkungen bei der Anwendung und Umsetzung der EU-Kinderarzneimittelverordnung erkannt. Diese sind aber nicht so schwerwiegend, dass die Entwicklung komplett einzustellen ist, sondern fordert uns heraus, durch Änderungen im Umgang mit der Kinderarzneimittelverordnung und in einer Anpassung der Entwicklung von Medikamenten für Kinder die Nebenwirkungen zu vermeiden, so wie es bei vielen anderen Neuentwicklungen geschehen ist. Über diesen Weg wurden schon viele Kinderkrankheiten erfolgreich zum langfris-

tigen Vorteil der Patienten überwunden. |

Quellen

- [1] Wimmer S, Neubert A, Rascher W: The safety of drug therapy in children. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112:781–787.
- [2] Rascher W: Fehlende Medikamentenzulassungen für Kinder – ein ethisches Dilemma. *Pädiatrie* 2017; 29:51–54.
- [3] European Medicines Agency: 10-year Report to the European Commission – General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation. Prepared by the European Medicines Agency and its Paediatric Committee. EMA/231225/2015. 27 October 2016. URL: http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/2016_pc_report_2017/ema_10_year_report_for_consultation.pdf (letzter Aufruf: 17.09.2017).
- [4] Rojahn J, Stute A. Off-Label-Use: Zwischen Freiheit und Pflicht. *Lege artis* 2012; 2:10–15.
- [5] European Medicines Agency: Assessment report – Review under Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004. Anti-tuberculosis medicinal products containing isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, ethambutol, rifabutin: posology in children, Procedure no: EMA/H/A-5(3)/1310. EMA/227191/2012. 02 March 2012. URL: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/06/WC500128439.pdf (letzter Aufruf: 17.09.2017).
- [6] European Medicines Agency: Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population. CPMP/ICH/2711/99. January 2001. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002926.pdf (letzter Aufruf: 17.09.2017).
- [7] European Medicines Agency: Public workshop on extrapolation of efficacy and safety in medicine development across age group – Outcome of a multi-stakeholder meeting with experts and regulators. Held at EMA on Tuesday 17 May and Wednesday 18 May 2016 (EMA/478467/2016).
- [8] Stefanska AM, Distlerová D, Musaus J, Oliski TM, Dunder K, Salmonson T, Mentzer D, Müller-Berghaus J, Hemmings R, Veselý R. Extrapolation in the development of paediatric medicines: examples from approvals for biological treatments for paediatric chronic immune-mediated inflammatory diseases. *Arch Dis Child*. 2017 May 29. doi: 10.1136/archdischild-2016-312259. [Epub ahead of print].
- [9] Brecht IB, Garbe C, Gefeller O, Pfahlerberg A, Bauer J, Eigentler TK, Offenmueller S, Schneider DT, Leiter U. 443 paediatric cases of malignant melanoma registered with the German Central Malignant Melanoma Registry between 1983 and 2011. *Eur J Cancer*. 2015; 51:861–868.
- [10] Mentzer D. Progress review of the European Paediatric Regulatory Framework after six years of implementation. *Int J Pharm*. 2014; 469:240–243.

[11] Wimmer S, Rascher W, McCarthy S, Neubert A. The EU paediatric regulation: still a large discrepancy between therapeutic needs and approved paediatric investigation plans. *Paediatr Drugs*. 2014; 16:397–406.

[12] Vassal G1, Georger B, Morland B. Is the European pediatric medicine regulation working for children and adolescents with cancer? *Clin Cancer Res*. 2013; 19:1315–325.

[13] Vassal G, Kearns P, Blanc P, Scobie N, Heenen D, Pearson A. Orphan Drug Regulation: A missed opportunity for children and adolescents with cancer. *Eur J Cancer*. 2017; 84:149–158.

[14] Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz – AMVSG). Bundesgesetzblatt Jahrgang 2017 Teil I Nr. 25, 12. Mai 2017. URL: www.bgbl.de über das Menü „Kostenloser Bürgerzugang > Bundesgesetzblatt Teil I > 2017 > Nr. 25“ (letzter Aufruf: 29.09.2017).

AUTOREN



Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wolfgang Rascher ist Direktor der Kinder- und Jugendklinik am Universitätsklinikum Erlangen. Er ist Pharmakologe und Pädiater und Mitglied in mehreren Gremien, die sich mit der pädiatrischen Arzneimitteltherapie in Deutschland beschäftigen.



Dr. rer. nat. Dr. med. habil. Antje Neubert ist Apothekerin und leitet seit 2011 die Zentrale für Klinische Studien in der Kinder- und Jugendklinik des Universitätsklinikums

Erlangen. Ihr Forschungsschwerpunkt ist die Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in der Kinder- und Jugendmedizin. Von 2014–2017 war sie Mitglied des Paediatric Committee (PDCO) bei der European Medicines Agency (EMA).

Kontakt:
antje.neubert@uk-erlangen.de

First in Human (FIH) and up to Proof of Concept (POC) – an Overview

Non-Clinical Requirements for FIH and up to POC Clinical Studies

Before the first human can be exposed to a new medicine in development, the medicine has to be rigorously tested in non-clinical pharmacology, drug metabolism, pharmacokinetic and toxicology studies to provide the basis for enabling first in human (FIH) trials, supporting the selection of a maximum recommended human starting dose as well as subsequent escalating doses and identifying suitable parameters for clinical monitoring of safety. Non-clinical testing cannot be undertaken in isolation but remains closely intertwined with clinical development from the very beginning to the end of a given development. Drugs in development may either be discontinued for many reasons including those ultimately leading to unfavorable risk-benefit profiles, or finally reach approval. Regardless of the final outcome, a successful process which substantiates informed decisions in a timely manner requires close interaction with all disciplines involved. This article provides an overview on key information which needs to be established from a non-clinical perspective to support FIH trials.

| Dr. Elisabeth Koch, NonClinical Safety Consulting LLC, Denver, CO, USA

Dr. Stephanie Plassmann, PreClinical Safety (PCS) Consultants Ltd, Basel, Switzerland



Introduction

The development of a new drug is a complicated, long and expensive process and confronts the experts in all disciplines involved with unexpected challenges during the complex process it takes to bring new medicines to the market. From understanding a disease and identifying a “druggable” target to bringing a safe and effective new treatment to patients on average 10–15 years will pass [1]. Of every 5,000 to 10,000 compounds entering the research and development pipeline only a few may reach clinical development, of which perhaps one receives approval [2]. In this article we will focus on the earlier phases of drug development, mainly the FIH (first in human) and early clinical studies including those investigating clinical POC (proof of concept). Prior to conducting any of those studies the new molecule has to be characterized in non-clinical pharmacology, drug metabolism and pharmacokinetic

GLOSSARY OF TERMS

In vitro metabolic data	In vitro methods including cellular systems (e.g. hepatocytes, liver slices, cell lines) or preparation of drug metabolizing enzymes (e.g. tissue homogenates, subcellular fractions, isolated enzymes).
hERG (human Ether-à-go-go-Related Gene)	This is a gene that codes a subunit of a potassium ion channel. This ion channel is sometimes referred to as hERG channel and contributes to the electrical activity of the heart by promoting the repolarization of the cardiac action potential.
Modified Irwin assay	A multi-parameter assessment of the nervous system function that include autonomic (e.g. salivation, lacrimation, urination defaecation), sensorimotor (e.g. touch response, reflexes), neuromuscular (e.g. posture, body tone, tremor, strength) and behavioral functions (e.g. activity level, grooming, stereotypy).
Parent compound	The pharmaceutical as given to the animal. This can be the active compound or an inactive prodrug.

(DMPK) and toxicology studies. The master guideline describing this process is ICH M3(R2) [3].

Before a new compound can enter clinical trials for the first time the side effect profile has to be characterized in vitro and in vivo non-clinical safety studies. Those studies are aimed to identify potential target organs of toxicity, contribute in determining the starting dose in FIH trials and further escalating doses, and guide the monitoring program in clinical studies. In general, the length of clinical studies has to be supported by non-clinical studies of equal or longer treatment duration. Non-clinical and clinical development remain closely intertwined from early beginning until application for a marketing authorization.

The mission of non-clinical (syn. preclinical) development is to build a bridge from “bench to bedside”, i.e. to characterize molecules—small or large—in a step-wise process to support specific phases of clinical development, i.e. to generate knowledge providing the basis for the conduct of defined clinical studies of a given scope and duration [4].

Early clinical development

Per classic definition the tolerability and pharmacokinetic properties of the new drug are evaluated in phase I clinical trials in a small population of healthy volunteers; subsequently, safety and efficacy are investigated in phase II clinical studies

in more subjects exhibiting the specific disease. The combination of early phase clinical trials in combined phase I/II studies is increasingly common in order to obtain information on POC read-out as early as possible with the aim to speed up the drug development process overall and support early decision-making.

In this paper we will focus on typical non-clinical studies that need to be completed prior to first dosing in man; later aspects of non-clinical testing will be touched upon but not be addressed in detail. Every drug development program is different and has to be tailored towards the requirements of each specific molecule. This article cannot address all specific circumstances that may arise during development. Non-clinical development is driven entirely by the clinical program that needs to be supported, with the final aim to substantiate the basis for a robust risk-benefit assessment. FIH studies are initiated solely based upon the available information from non-clinical studies, and, if obtainable, from other data available for the class of compounds and/or mode of action such as from published information. One key aspect which needs to be taken into account is the predictive relevance to assess human safety.

Non-clinical studies

Non-clinical studies include primary pharmacodynamic studies intended to investigate the mode of

action, DMPK studies investigating what the body is doing to the drug (i.e. absorption, distribution, metabolism, excretion) and toxicology studies investigating what the drug is doing to the body up to high systemic exposures. In this article we will focus on minimum requirements concerning non-clinical safety studies as described in the ICH M3(R2) [3] guideline. If there is cause for concern, the scope of investigations has to be expanded beyond the minimum/standard requirements. Special aspects of certain indications like topically applied compounds, vaccines, anti-cancer treatments, and biopharmaceuticals may be touched upon but will not be fully covered.

Non-clinical testing to support early clinical development includes a variety of different areas as outlined in Table 1 on the next page. In order to avoid duplication of non-clinical studies and to streamline the regulatory assessment process for new drug applications the regulatory authorities and the pharmaceutical industries of Europe, Japan and the United States formed the International Council for Harmonisation (ICH), formerly the International Conference on Harmonisation, to develop harmonized guidelines for the different areas of toxicity testing. The master guideline describing respective non-clinical safety studies recommended to support human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals is ICH M3(R2)

[3]. To further clarify requirements for the different areas of testing special ICH guidelines have been developed as listed in Table 1. In addition local guidelines from the U.S. American Food and Drug Administration (FDA), the European Medicines Agency (EMA) or the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) may be utilized in planning appropriate non-clinical studies.

Drug metabolism and pharmacokinetics

In vitro metabolic and plasma protein binding data for animals and humans and systemic exposure data in the species used for repeated dose

toxicity studies are generally required prior to initiating human clinical trials. This also includes the development of validated analytical assays to support studies in the animal species selected for safety testing and in humans. Toxicokinetic endpoints, mainly AUC (area under the curve) and C_{max} (maximum concentration achieved during the dosing interval) of the parent compound, are used to provide context for the safety studies by relating systemic exposures to toxicological findings which contributes to the assessment of the relevance of such observations for clinical safety [5]. Information about the systemic exposure allows interspecies comparisons and is much more meaningful than simple allometric scaling based

on dose/body weight or surface area comparisons; furthermore, it can be utilized in determining the starting dose and escalating doses in the FIH clinical trial. There are no formal requirements on the timing of tissue distribution studies and they should be conducted on a case-by-case basis. However, it might be beneficial to investigate if a new compound reaches the site of the desired action at sufficiently high concentrations by analyzing tissue samples taken at necropsy from animals in toxicology studies.

Safety pharmacology

Per ICH S7A [7] definition studies in this category investigate the po-

Toxicology Discipline	Objectives of studies	Applicable ICH guidelines
Toxicokinetic and pharmacokinetic	Obtain in vitro metabolism and plasma protein binding data for animals and human and systemic exposure data for animal species used in repeated dose toxicity studies.	ICH M3(R2) [3] ICH S3A [5] ICH S3B [6]
Safety pharmacology	Investigate potential undesirable pharmacodynamics effects in the therapeutic range and above on vital organs or systems (i.e. cardiovascular, respiratory, central nervous system).	ICH M3(R2) [3] ICH S7A [7] ICH S7B [8]
Acute toxicity	Investigate acute high dose toxicities to predict consequences of human overdose situations. No specific studies are needed if adequate high doses are tested in dose range-finding studies.	ICH M3(R2) [3]
Repeated dose toxicity	Identify target organs of toxicity.	ICH M3(R2) [3] ICH S4 [9]
Immunotoxicity	Evaluate unintended immunosuppression or enhancement.	ICH M(R2)3 [1] ICH S8 [10]
Reproductive toxicology	Evaluate potential effects on all stages of the reproductive cycle.	ICH M3(R2) [1] ICH S5(R3) [11]
Genotoxicity	Evaluate potential DNA damage.	ICH M3(R2) [3] ICH S2(R1) [12]
Local tolerance	Evaluate local tolerance by the intended therapeutic route of administration.	ICH M3(R2) [3]
Phototoxicity	Evaluate photoirritation and photoallergic effect.	ICH M3(R2) [3] ICH S10 [13]

Table 1: Selection of relevant non-clinical safety testing guidelines.

tential undesirable pharmacodynamic effects of a pharmaceutical on physiological functions in relation to exposures in the therapeutic range and above. Safety pharmacology studies are usually required prior to entry into man. The core battery of studies investigates effects on vital functions on the cardiovascular, respiratory and central nervous systems. Depending on the results follow-up supplemental studies may be needed. Supplemental safety pharmacology studies on organ system functions not addressed by the core battery (e.g. renal/urinary system, autonomic nervous system, gastrointestinal system) may need to be considered on a case-by-case basis. The dose-levels for in vivo safety pharmacology studies in animals should define the dose-response relationship and should be compared to the pharmacodynamic effect exposure in the respective animal species and the predicted therapeutic effect exposure in human. In the absence of any adverse effects on the safety pharmacology parameters the highest dose should produce some effects to demonstrate that the compound is active in this species, however, doses in the toxic range are not recommended as they can confound the interpretation of the safety pharmacology endpoints. Therefore, safety pharmacology

studies are usually planned after some knowledge about the new drug has been obtained in repeated dose toxicity studies.

In vivo safety pharmacology studies are generally performed by single dose administration. Additional endpoints may include the assessment of clinical symptoms, food consumption, body weight and, occasionally, kinetic investigations. Since those studies do not require sacrifice of the animals they may be reused following an adequate washout period between studies.

The cardiovascular system is usually investigated in freely moving non-rodents (often dogs or monkeys) that are surgically implanted with a telemetry transmitter collecting the required data (e.g. blood pressure, heart rate, and electrocardiogram). Stand-alone studies are not formally required and safety pharmacology endpoints can also be included in repeated dose toxicity studies. In the latter case the utilisation of jacketed telemetry technology is possible. In addition an in vitro assay to assess the potential of a test substance to delay ventricular repolarisation, such as the hERG (human Ether-à-go-go-Related Gene) assay, is usually conducted [8].

The respiratory system is usually investigated in rats by means of plethysmography. Routine endpoints

include respiratory rate, tidal volume and minute volume (derived). Additional parameters can also be investigated, such as hemoglobin oxygen saturation.

The central nervous system is usually investigated in rats by means of a functional observation battery (FOB) such as in a modified Irwin assay. Routine endpoints include motor activity, behavioral changes, coordination, sensory/motor reflex responses and body temperature. In rodents, reductions in body temperature may be the only physiological indicator of a central nervous system (CNS-)mediated effect.

Acute toxicity testing

In alignment with the principles of the three R's (replacement, reduction and refinement) aimed at reducing the numbers of animals used in toxicology research and safeguard animal welfare formal acute toxicity studies investigating the LD₅₀ (lethal dose; dose lethal in 50 per cent of the animals tested) in two mammalian species using both the clinical and a parenteral route of administration are no longer required; in fact, in the UK, the use of this assay has been banned from 1991 since the method is rather crude, providing little information using large number of animals. Instead, the acute toxic poten-

ANZEIGE

tailor-made

- clinical trials
- non-interventional studies
- value dossiers
- drugs
- medical devices

think beyond. choose passion!

full-service CRO: international, smart, accurate

innovative

- medical & statistical advising
- study design

results-driven

- medical writing
- regulatory
- project management
- data management
- monitoring
- vigilance
- biostatistics
- GCP training
- quality assurance



tial of a new drug can be obtained from appropriately conducted dose range studies that define a clear MTD (maximum tolerated dose) and are an integral part of the repeated dose toxicity testing strategy.

Repeated dose toxicity testing

For small molecules non-clinical toxicity testing has to be conducted in two species, i.e. a rodent and a non-rodent. The rodent species are usually rats, although mice can also be considered if appropriate. And for non-rodents usually dogs, mini-pigs or monkeys are utilized. For ethical reasons non-human primates are only the last resort and whenever possible the dog or increasingly the mini-pig are selected as non-rodent species. The non-rodent species is usually selected based on the *in vitro* metabolism profile to assure that all major metabolites (>10 per cent of parent systemic exposure in human based on AUC) are also present in at least one preclinical species, although this knowledge only becomes available later in development and is not fully established prior to FIH. Therefore, it is not impossible that a change in the selected animal species might be required later in development, or additional studies need to be conducted testing a major metabolite in dedicated studies. While small molecules have to be tested in two animal species the situation for biopharmaceuticals is slightly different. Those compounds have to be tested in at least one pharmacologically active species [14], which in most cases is a non-human primate (non-rodent). If a biopharmaceutical is also

pharmacologically active in a rodent species it has to be tested in the latter as well. However, if it is active in two non-rodent species (e.g. dog and monkey) it only needs to be tested in one of those [14].

Repeated dose toxicity studies are aimed to characterize the dose-response over the time frame evaluated, i.e. to establish a NOAEL (no-observed-adverse-effect level) and an MTD (maximum tolerated dose), identify target organs of toxicity and provide information on systemic exposures.

The most definitive information regarding the safety profile of a new compound before FIH is usually available from the repeated dose-toxicity studies. Therefore, clinical studies need to be supported by repeated dose toxicity studies of at least equivalent if not longer duration. Since the duration of treatment has an impact on the severity of adverse effects it is not possible to just plan one toxicity study of a long duration and be finished. Toxicity studies are typically conducted with three dose levels and one control group. The three doses need to span a range including a no-observed-adverse-effect dose and a dose that causes clear signs of toxicity or exaggerated pharmacology. Each repeated dose toxicity study is a dose range finding study for a subsequent study of longer duration. The very first studies need to establish a dose range in each species to be used in the subsequent GLP (good laboratory practice) studies planned to enable FIH trials. A quite common approach is to treat a small number of animals with single rising doses separated by drug-free washout periods

between doses. This phase of the study determines appropriate dose levels which in the second phase of the study will be administered repeatedly to a different set of naïve animals. This early type of study is usually not conducted according to GLP. The next study would most likely be a GLP study of two or four weeks in duration, supporting a clinical trial of up to two or four weeks in duration, respectively. Routine data collected from animals may include but are not limited to clinical signs, body weight development, food and water consumption, clinical pathology (haematology, coagulation, clinical chemistry, urinalysis), electrocardiograms (ECG), heart rate and blood pressure, toxicokinetics, macroscopy at necropsy and finally histopathology. Special investigations may be necessary on a case-by-case basis. The repeated dose non-clinical toxicology studies take the longest among all non-clinical studies needed prior to moving into clinical development and therefore, are on the critical path. The study denomination indicates the in-life treatment period. The evaluation of collected data, especially the histopathology processing and evaluation, is very time consuming. For example, a routine repeated dose toxicology study in rats has four dose levels with ten male and ten female animals/group. In addition the control and high dose groups may include additional five rats/sex for the evaluation of recovery. At necropsy more than 40 tissues per animal are taken for histopathological evaluation. It is common practice in rodent studies to only evaluate the control and high dose for histopathology first and then exam-

ine any identified target organs for the mid and low dose groups subsequently. Even when this resource-saving strategy is adopted the histopathology has to evaluate about 2,000 tissues.

Immunotoxicity

New compounds need to be assessed for their ability to induce unintended immunosuppression or enhancement. Those effects can be caused by exaggerated pharmacodynamic effects with drugs intended to modulate the immune function or can be a real side effect observed for drugs that are not designed to interact with the immune system. The first risk assessment is made from data collected in the routine repeated dose toxicity studies. For example, the clinical condition of the animals may signal immune suppression such as becoming evident as an increased rate of infections. Furthermore, endpoints like haematology, organ weights and the histopathological evaluation particularly of the lymphoid organs and tissues may indicate effects on the immune system. The need for additional studies will be determined using a weight of evidence approach that includes findings from the studies mentioned above, the pharmacological properties of the drug, the intended patient population, structural similarities to known immunomodulators, the disposition of the drug and any emerging clinical information. If there is cause for concern dedicated immunotoxicity studies may be required before large-scale clinical trials. However, if a POC trial includes

immunocompromized patients, the timing of specialized studies might need to be adapted. A variety of possible assays is available and needs to be selected on a case-by-case basis.

Reproductive toxicology

Those specialized studies are aimed at assessing any effects on development and reproduction (DART). Therefore, exposure must cover mature adults prior to conception and all stages of development from conception through to sexual maturity of the F1 generation. Those studies need to be conducted as is appropriate for the population that is exposed in the clinical trials. The complete package is required for marketing approval. Since the male reproductive organs are evaluated in repeated dose toxicity studies men can be included in Phase I and II clinical trials before the completion of special studies on fertility and early embryonic development. By contrast, there is particular concern for women of childbearing potential (WOCBP) due to the potential unintentional exposure of a developing conceptus. Nevertheless, in special circumstances, dedicated preclinical studies to assess any potential effects on embryo-fetal development may not be needed prior to inclusion of WOCBP if there are adequate precautions to prevent pregnancy during early short-term clinical trials.

Genotoxicity

Genotoxicity tests are designed to detect compounds that induce ge-

netic damage and are mainly used for the early assessment of a carcinogenic potential of small molecules. Large molecules are not expected to interact with DNA and hence they do generally not need to be subjected to genotoxicity testing [12]. The standard genotoxicity test battery includes the assessment of mutagenicity in a bacterial reverse gene mutation ("Ames") test. In addition an evaluation of clastogenicity and other mechanisms of genotoxicity in mammalian cells, either in vitro and/or in vivo is necessary. Suitable in vitro tests may include the metaphase chromosome aberration assay, the micronucleus assay and the mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase (TK) gene mutation assay. In vitro cytogenetic assays for chromosomal damage analyze micronuclei or metaphase chromosome aberrations in peripheral blood lymphocytes from human or animal origin. Alternatively, an in vitro mouse lymphoma TK gene mutation assay can be considered. As some agents can be genotoxic in vivo but not in vitro an in vivo evaluation is asked for to include aspects of absorption, distribution, metabolism and excretion. The available in vitro mammalian cell assays have been shown to exhibit a relatively low specificity in correctly identifying a negative carcinogen. This leads to a high number of false positive assays [16] [17] [18] [19] [20]. Therefore, the testing strategy includes a battery of assays designed to provide a weight of evidence approach with the two options shown in Table 2.

If an in vitro mammalian cell assay is positive, two negative assays

Option 1	Option 2
In vitro bacterial gene mutation assay	In vitro bacterial gene mutation assay
In vitro chromosomal damage assay	
In vivo genotoxicity test (usually micronuclei assay in rodent hematopoietic cells)	In vivo genotoxicity assessment with two different tissues (usually micronuclei assay in rodent hematopoietic cells and a DNA strand breakage assay in liver tissue)

Table 2: Two options for assay batteries designed to provide a weight of evidence approach.

measuring the same end points are required in vivo to demonstrate the lack of relevance of the in vitro assay.

Genotoxicity testing is usually required prior to dosing in FIH trials. One exception is the treatment of advanced cancer patients [21]. However, genotoxicity assays are not exclusively used to assess patient safety but also to classify a compound for the manufacturing process to assure the occupational safety of workers handling the compound and therefore may be conducted earlier.

Phototoxicity and photoallergy

Phototoxicity (photoirritation) is an acute light-induced tissue response to a photoreactive chemical and photoallergy is an immunologically mediated reaction to a chemical, initiated by the formation of photoproducts following a photochemical reaction.

Whilst experimental phototoxicity testing for non-topical applications is only required before exposure of large numbers of subjects it is recommended to conduct an initial assessment of the phototoxic potential in order to advise subjects on clinical trials regarding appropriate protective measures.

For a chemical to induce phototoxicity and/or photoallergy a molecule has to absorb light within the range of natural sunlight (290–700 nm), has to generate reactive oxygen species following absorption of UV-visible light and has to reach to light-exposed tissues in sufficient amounts. If one or more of these conditions are not met, a compound will usually not present a concern for direct effects. Therefore, the first step in assessing the photo reactive potential is to establish whether a compound absorbs photons at any wavelength between 290 and 700 nm. A compound that does not have a molar extinction coefficient (MEC) of greater than $1,000 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ is of no concern. A compound with a higher MEC

will require appropriate protective measures of subjects in clinical trials and follow-up testing.

Safety testing of metabolites

There is no need for extra testing if any major human metabolites are formed in at least one of the two species used in repeated dose toxicity studies at systemic exposure levels equal to or greater than in humans. However, if metabolites are not formed in any of the animals used in the safety studies or are formed in humans at disproportionately higher levels dedicated safety testing of the respective metabolites is usually required prior to large-scale clinical trials [22].

Risk assessment and human starting dose

To arrive at a robust risk–benefit assessment, all of the information available from the non-clinical safety package at the time needs to be evaluated as a whole to support the selection of an appropriate clinical starting as well as escalating doses, and to identify suitable parameters for clinical monitoring of potential adverse effects. The transition from non-clinical to early clinical development is a major step and human safety is of paramount importance. Therefore, appropriate strategies for mitigating and managing risks have to be in place [23].

The risk assessment for a new medicine in development is based on the entirety of the data generated and is put into context with the exposure-response relationship. No-observed-adverse-effect levels (NOAEL) are determined and safety factors are applied when determining doses for FIH administration. For small molecules more commonly the maximum recommended starting dose (MRSDD) may be established and should be put in context with the pharmacologically active dose

(PAD), whereas for biologics the minimum anticipated biological effect level (MABEL) should be considered. If there is cause for concern, the starting dose for a small molecule should be reduced to a level that may not be expected to produce any pharmacological response and/or a “MABEL-like” approach be considered, if possible. The lowest NOAEL in any animal study limits the FIH dose. Some compound (e.g. CNS or cardiovascular active drugs) may only cause functional and no morphological changes. However, in most development projects the risk assessment may be based on histopathological findings seen in repeated dose toxicity studies. The human equivalent dose (HED) of the NOAEL in each animal species tested is calculated using specific conversion factors listed in respective guidelines [24].

Once the HED of the NOAEL in the most relevant species has been determined, a safety factor should be applied to provide a margin of safety for protection of human subjects receiving the initial and subsequent clinical doses. This safety factor allows for variability in extrapolating from animal toxicity studies to studies in humans resulting from:

- (1) uncertainties due to enhanced sensitivity to pharmacologic activity in humans versus animals;
- (2) difficulties in detecting certain toxicities in animals (e.g. headache, myalgia, mental disturbances);
- (3) differences in receptor densities or affinities;
- (4) unexpected toxicities; and
- (5) interspecies differences in ADME of the therapeutic.

The default safety factor that should normally be used is 10 [23]. However, factors that may warrant an increase in the safety factors may include but are not limited to any of the following:

Steep dose response curve: A steep dose response curve for significant toxicities in the most relevant

species or in multiple species may indicate a greater risk to humans.

Severe toxicities: Qualitatively severe toxicities or damage to an organ system (e.g. central nervous system [CNS]) indicate increased risk to humans. Careful consideration must be given to establish whether such findings are considered to allow at all that the safety of human subjects can be ascertained. Hence, such findings may be an impediment to further development unless in circumstances where the potential benefit in disabling or fatal conditions with limited or a lack of any treatment alternatives may outweigh potential risks.

Non-monitorable toxicity: Non-monitorable toxicities may include histopathologic changes in animals that are not readily monitored by clinical pathology markers.

Toxicities without premonitory signs: If the onset of significant toxicities is not reliably associated with premonitory signs in animals, it may be difficult to know when toxic doses are approached in human trials.

Variable bioavailability: Widely divergent or poor bioavailability in the several animal species, or poor bioavailability in the test species

used to derive the HED, suggest a greater possibility for underestimating the toxicity in humans. In addition, variable bioavailability in humans might be an additional risk factor.

Large variability in doses or plasma drug levels eliciting effect: When doses or exposure levels that produce a toxic effect differ greatly across species or among individual animals of a species, the ability to predict a toxic dose in humans is reduced and a greater safety factor may be needed.

Irreversible toxicity: Irreversible toxicities in animals suggest the possibility of permanent injury in human trial participants.

Unexplained mortality: Mortality that is not predicted by other parameters raises the level of concern.

Nonlinear pharmacokinetics: When plasma drug levels do not increase in a dose-related manner, the ability to predict toxicity in humans in relation to dose is reduced and a greater safety factor may be needed.

Inadequate dose-response data: Poor study design (e.g. few dose levels, wide dosing intervals) or large differences in responses among animals within dosing groups may

make it difficult to characterize the dose-response curve. Such studies are not usually acceptable and a submission may be rejected.

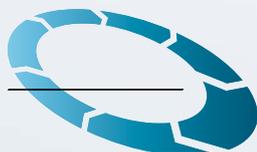
Novel therapeutic targets: Therapeutic targets that have not been previously clinically evaluated may increase the uncertainty of relying on the nonclinical data to support a safe starting dose in humans.

Animal models with limited utility: Some classes of therapeutic biologics may have very limited interspecies cross-reactivity or pronounced immunogenicity, or may work by mechanisms that are not known to be conserved between (non-human) animals and humans; in these cases, safety data from any animal studies may be very limited in scope and interpretability.

Under certain circumstances (e.g. compound belongs to a well-characterized class, effects are easily monitored, any side effects are mild and reversible, adverse effects are consistent across animal species) lower safety factors may be possible, however, this approach needs to be well justified.

Higher starting doses are possible for anticancer drugs in order not to subject patients to lengthy dose escalation trials at non-pharmacologically active doses. A com-

ANZEIGE



AMS

Advanced Medical Services

Early Development through to Post Marketing Projects

Accept nothing less than total commitment delivering innovative, reliable and proactive solutions



The Team Company

www.ams-europe.com

To discuss how **AMS** can help you meet all your Clinical Research requirements and budgets, please contact:

Kathryn Hutchinson
UK: +44 20 8834 1144

Harald Wagner
EU Headquarters: +49 621 700 95 100

Research@ams-europe.com

mon approach in this patient population for many small molecules is to set a starting dose at 1/10 the severely toxic dose in ten per cent of the animals (STD 10) in rodents. If the non-rodent is the most appropriate species, then 1/6 the highest non-severely toxic dose (HNSTD) is considered an appropriate starting dose. The HNSTD is defined as the highest dose level that does not produce evidence of lethality, life-threatening toxicities or irreversible findings [21].

Compared to small molecules, biopharmaceuticals are very specific in targeting molecular pathways in humans and have the great advantage of eliminating much of the potential for toxicity that is not related to the primary mode of action, although recently, off-target effects are becoming more common with some types of biopharmaceuticals also. Consequently, the toxicity of biopharmaceuticals is usually more consistent with exaggerated pharmacology than with off-target toxicity that is a typical feature more frequently seen for small molecules. Therefore, side effects for biopharmaceuticals can generally be predicted based on a sound understanding of their intended function. This type of molecules has to be tested in at least one pharmacologically active species. Species which are not pharmacologically relevant must not be used for testing, as such models would not yield any meaningful information for human risk assessment. However, it may prove challenging to identify a pharmacologically relevant species. For biopharmaceuticals, it is considered that the minimal anticipated biological effect level (MABEL) is more appropriate to determine a human starting dose rather than the NOAEL as for small molecules, due to their propensity to exhibit effects primarily associated with exaggerated pharmacology. Generally, a NOAEL-derived human starting dose would be expected to be higher than a MABEL-derived dose. An impressive example is the

toxicity of TGN1412 tested by TeGenero in a FIH trial with six healthy male volunteers. The human starting dose was calculated based solely on the NOAEL in monkeys and found to cause a massive cytokine release syndrome with multi organ failure requiring intensive treatment and supportive care by the intensive care unit in all subjects dosed [25]. Subsequently, the European Medicines Agency's Committee for Medicinal Products developed a guideline describing the MABEL approach for high-risk medicinal products [23]. Besides results from in vivo experiments, in vitro data such as receptor binding and occupancy should be included and the human starting dose should be calculated based on integrated PK/PD (pharmacokinetic/pharmacodynamic) modelling [21]. The respective MABEL dose for TGN1412 would have been 100 times lower than the maximum recommended starting dose calculated from the NOAEL used in the TeGenero FIH trial. The first dose used in this trial led to > 90 per cent receptor occupancy, whereas the MABEL dose would have resulted in ten per cent receptor occupancy [26] [27][28].

On the quest to develop new medicines researchers explore new modes of action in order to bring novel drugs to patients in need. Exploring new routes also opens the possibility of inducing serious adverse reactions in FIH clinical trials. This certainly was the case with TGN1412, a novel and first in class immune stimulator also referred to as a "superagonist". Regulatory requirements are only guidance documents that assist in establishing the general principles and scientific standards that should be met. The development of a substance-specific appropriate testing strategy, however, falls within the responsibility of the sponsors as only they will have the full understanding of their investigational medicinal products.

Conclusion

Non-clinical and clinical development remain closely intertwined from start to end and a successful process requires close interaction with all disciplines involved. Early pharmacology, DMPK and safety studies form the basis for enabling FIH trials, supporting the selection of a maximum recommended human starting dose as well as escalating doses, and identifying suitable parameters for clinical monitoring of safety. There are, however, circumstances which call for a particularly cautious approach, including safety profiles which are characterized by features such as novel therapeutic targets, pharmacological disease models of limited predictivity for humans, steep dose and/or exposure responses, evidence of non-linear pharmacokinetics, poor predictivity of systemic exposure for target exposure levels, severe, non-monitorable, irreversible or such toxicities with a lack of premonitory signs, and also the—before first testing in humans—often unknown relative sensitivity of the animal species used in safety testing compared to humans particularly with respect to off-target effects. It is prudent to assume lower sensitivity of the test species compared to trial subjects, particularly when there is an apparent lack of toxicity, which—for small molecules—will more likely be a function of the dose rather than an intrinsic property of a given medicine in development, consistent with the testing paradigm of toxicology first stated by Paracelsus. For biopharmaceuticals, higher doses may be associated with signs of exaggerated pharmacology rather than off-target effects, although more recently, such effects are observed more commonly with molecules falling in this category also. |

References

- [1] DiMasi JA, Hansen RW, and Grabowski HG. The price of innovation: new estimates of drug development costs. *Journal of Health and Economics* 22(2): 151–185, 2003.

[2] Klees JE, Joines R. Occupational health issues in the pharmaceutical research and development process. *Occup Med* 1997; 12: 5–27.

[3] ICH M3(R2): Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals, 2009.

[4] Koch E and Plassmann S. Critical Aspects of Integrated Nonclinical Drug Development: Concepts, Strategies, and Potential Pitfalls, in: A comprehensive guide to toxicology in nonclinical drug development 2nd Edition, Elsevier, page 7–38, 2017.

[5] ICH S3A: Note for guidance on toxicokinetics: The assessment of systemic exposure in toxicity studies, 1994.

[6] ICH S3B: Pharmacokinetics: Guidance for repeated dose tissue distribution studies, 1994.

[7] ICH S7A: Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals.

[8] ICH S7B: The non-clinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarisation (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals, 2005.

[9] ICH S4: Duration of chronic toxicity testing in animals (rodent and non-rodent toxicity testing), 1998.

[10] ICH S8: Immunotoxicity studies for human pharmaceuticals, 2005.

[11] ICH S5(R3): Detection of toxicity to reproduction for medicinal products & toxicity to male fertility, 2017.

[12] ICH S2(R1): Guidance on genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use, 2012.

[13] ICH S10: Photosafety evaluation of pharmaceuticals, 2013.

[14] ICH S6(R1): Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals, 2011.

[15] Dearfield KL, Thybaud V, Cimino MC, Custer L, Czich A, Harview JS, Hester S, Kim JH, Kirkland D, Levy DD, Lorge E, Moore MM, Ouedraogo-Arras, G, Schuler M, Suter W, Sweder K, Tarlo K, van Benthem J, van Goethem F, and Witt KL. Follow-up actions from positive results of in vitro genetic toxicity testing. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 52(3): 177–204, 2011.

[16] Kirkland D, Aardema M, Henderson L, and Mueller L. Evaluation of the ability of a battery of three in vitro genotoxicity tests to discriminate rodent carcinogens and non-carcinogens I. Sensitivity, specificity and relative predictivity. *Mutation Research* 584(1–2): 1–256, 2005.

[17] Kirkland D, Aardema M, Mueller L, and Makoto H. Evaluation of the ability of a battery of three in vitro genotoxicity tests to discriminate rodent carcinogens and non-carcinogens II. Further analysis of mammalian cell

results, relative predictivity and tumour profiles. *Mutation Research* 608(1): 29–42, 2006.

[18] Kirkland D, Pfuhrer S, Tweats D, Aardema M, Corvi R, Darroudi F, Elhajouji A, Glatt H, Hastwell P, Hayashi M, Kasper P, Kirchner S, Lynch A, Marzin D, Maurici D, Meunier J-R, Mueller L, Nohynek G, Parry J, Parry E, Thybaud V, Tice R, van Benthem J, Vanparys P, and White P. How to reduce false positive results when undertaking in vitro genotoxicity testing and thus avoid unnecessary follow-up animal tests: Report of an ECVAM workshop. *Mutation Research* 628(1): 31–55, 2007.

[19] Thybaud V, Aardema M, Clements J, Dearfield K, Galloway S, Hayashi M, Jacobson-Kram D, Kirkland D, MacGregor JT, Marzin D, Ohyama W, Schuler M, Suzuki H, and Zeiger E; Expert working group on hazard identification and risk assessment in relation to in vitro testing. Strategy for genotoxicity testing: hazard identification and risk assessment in relation to in vitro testing. *Mutation Research* 627(1): 41–58, 2007.

[20] Thybaud V, Aardema M, Casciano D, Delarco V, Embry MR, Gollapudi BB, Hayashi M, Holsapple MP, Jacobson-Kram D, Kasper P, and MacGregor JT, Rees R. Relevance and follow-up of positive results in in vitro genetic toxicity as-

says: an ILSI-HESI initiative. *Mutation Research* 633(2): 67–79, 2007.

[21] ICH S9: Nonclinical evaluation for anticancer pharmaceuticals, 2009.

[22] FDA: Guidance for Industry. Safety Testing of Drug Metabolites, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 2008.

[23] European Medicines Agency. Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first in human and early clinical trials with investigational medicinal products, Doc. Ref. EMEA/CHMP/SWP/28367/07 Rev 1, 2016.

[24] FDA: Guidance for industry. Estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult and healthy volunteers. Center for drug evaluation and research (CDER) and center for biologics evaluation and research (CBER), 2005.

[25] Expert Scientific Group on phase one clinical trials. The Stationery Office. http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130107105354/http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_073165.pdf, 2006.

[26] Horvath CJ and Milton MN. The Tegenero incident and the Duff report conclusions: A series of unfortunate events or an avoidable event? *Toxicologic Pathology*, 37(3): 372–383, 2009.

AUTHORS



Dr. Elisabeth Koch ist Tierärztin und Diplomate of the American Board of Toxicology (DABT).



Dr. Stephanie Plassmann ist Fachtierärztin für Pharmakologie und Toxikologie.

Beide sind Expertinnen für nicht-klinische Arzneimittelsicherheit und Medikamentenentwicklung – operativ und strategisch. Sie verfügen zusammen über mehr als 45 Jahre Erfahrung aus ihrer Arbeit in gehobenen Positionen in der pharmazeutischen Industrie und ihrer Selbstständigkeit im genannten Gebiet.

Kontakt:

lisa.koch@pcsconsultants.com

stephanie.plassmann@pcsconsultants.com

Monitoring im Wandel

Risk-Based Monitoring: Paradigmenwechsel oder alter Wein in neuen Schläuchen?

In den letzten zehn Jahren hat sich die Welt der klinischen Prüfungen stark verändert. Zum einen hat sich die inhaltliche Komplexität durch die Zunahme an Datenpunkten und durch Interimsanalysen erhöht. Zum anderen sind die organisatorischen Anforderungen durch die Stellvertreter-Regelung und die Qualifikationsanforderungen an das Studienpersonal gewachsen. Auch die zunehmende Globalisierung (multinationale Studien mit internationalen Vendors) und die neuen technischen Möglichkeiten (wie z. B. eSource, eCRF, eICF) haben diese Veränderungen herbeigeführt. Wie muss sich das Monitoring an diese Veränderungen anpassen?

| Annette Stierl, Freelance Clinical Study Manager, Kirchseeon

Bereits 2013 haben sich die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) (Guidance for Industry, Oversight of Clinical Investigations – A

Risk-Based Approach to Monitoring [1]), die europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency – EMA) (Reflection Paper on

Risk-Based Quality Management in Clinical Trials [2]) und das japanische Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) (Fundamental Notion on Risk-Based Monitoring in Clinical Trials [3]) Gedanken gemacht, wie man die neuen Herausforderungen in der Durchführung klinischer Studien Good Clinical Practice (GCP)-konform bewältigen und neue Wege beschreiten kann. Diese Ansätze wurden in den letzten Jahren in die ICH E6 (R2) Guideline for Good Clinical Practice (GCP Guideline) eingearbeitet und am 9. November 2016 den beteiligten Behörden vorgelegt. Die EMA hat bereits die überarbeitete ICH-GCP Guideline für die Europäische Union angenommen und unter der Referenznummer EMA/CHMP/ICH/135/1995 [4] veröffentlicht. Am 14. Juni 2017 ist sie in Kraft getreten.

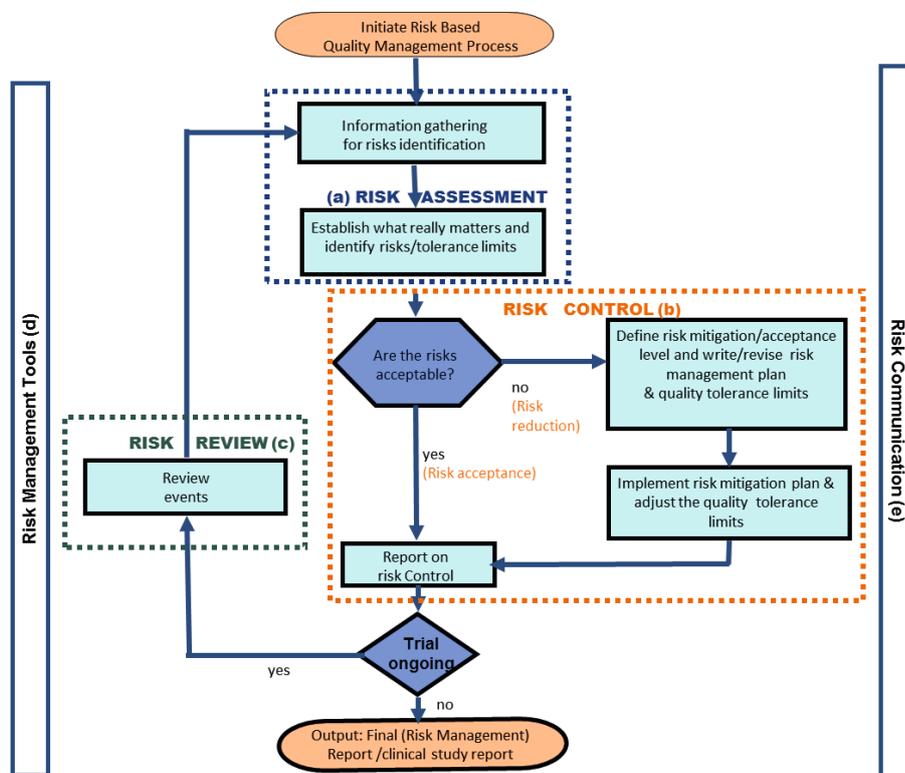


Abbildung 1: Schematische Darstellung des risikobasierten Qualitätsmanagementsystems für klinische Prüfungen [„Illustration of a risk-based quality management system for clinical trials“ aus: Reflection Paper on Risk-Based Quality Management in Clinical Trials; EMA/269011/2013].

Was wurde neu in die GCP-Guideline aufgenommen?

Es wird nun deutlich hervorgehoben, dass der Spon-

Der Sponsor ein Qualitätsmanagementsystem (QM-System) etablieren muss, das ihn dazu befähigt, die Qualität in allen Phasen des Studienprozesses sicherzustellen. Das QM-System sollte auf einem risikobasierten Ansatz beruhen. Dies bedeutet, dass vor dem Start der klinischen Prüfung, bzw. vor Festlegung des Prüfplans/Studienprotokolls, alle kritischen Prozesse und Daten identifiziert und nach Wahrscheinlichkeit, Auswirkung und Erkennbarkeit eingeschätzt werden müssen. Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Risiko-Kontrolle. Hier wird entschieden, welche der Risiken ab einem definierten Schwellenwert reduziert und/oder akzeptiert werden können. Beim risikobasierten QM-System kommt es auch auf die Transparenz an, d. h. alle Beteiligten müssen gleichermaßen über den Status aller Risikoparameter und deren Veränderungen jederzeit informiert werden bzw. sein.

Um die Verfügbarkeit aller relevanten Informationen sicherzustellen, bedarf es außerdem einer validen Dokumentation über den gesamten Studienzyklus hinweg.

Da das Risikomanagement ein dynamischer Prozess ist, sollten

alle dazugehörigen Schritte während des gesamten Studienverlaufs immer wieder evaluiert und durchlaufen werden.

Die Abbildung 1 stellt das eben beschriebene risikobasierte QM-System schematisch dar.

Basierend auf diesem QM-System ergeben sich mehrere Formen für das Monitoring, wobei die GCP Guideline sehr viel Flexibilität zulässt. Der Sponsor soll auch hier einen risikobasierten Ansatz wählen. Es wird das klassische On-Site Monitoring (Field Monitoring) beschrieben, aber auch neu das Centralized Monitoring und die Kombination beider.

Das Centralized Monitoring kann aufgliedert werden in die Bereiche Data/Statistical Monitoring, Medical/Safety Monitoring und Central Monitoring. Die mit dem Centralized Monitoring und dem On-Site Monitoring verbundenen Tätigkeiten werden in Abbildung 2 dargestellt.

Die Kombination all dieser Monitoring-Bereiche führt bei einem optimalen Zusammenspiel aller an der klinischen Prüfung Beteiligten zur Verbesserung der Patientensicherheit und der Qualität der Daten.

Durch das Identifizieren und Minimieren von möglichen Risiken vor Studienstart kann schon von Anfang an frühzeitig und gezielt nach Trends und Mustern auf Zentrums-, Länder- und Studienebene gesucht werden und diese können leichter erkannt werden. Damit ist ein schnelles Eingreifen bei Abweichungen möglich. Somit werden Probleme nicht erst reaktiv behoben – wie beim klassischen Monitoring –, vielmehr können prospektiv Maßnahmen zur Verhinderung weitreichender Abweichungen ergriffen werden. Anhand dieses Vorgehens ist es möglich, die vorhandenen Monitoring-Ressourcen gezielter und effizienter einzusetzen, als es bisher der Fall war.

Schlüsselfaktor Kommunikation

Für die Umsetzung des Risk-Based Monitorings bedarf es einer transparenten Kommunikation zwischen allen Beteiligten. Schon beim Aufsetzen des Prüfplans/Studienprotokolls sollte auf Klarheit, Übersichtlichkeit und Machbarkeit aller Prozesse geachtet werden. Der Monitoring-Plan muss auf die studienspezifischen An-

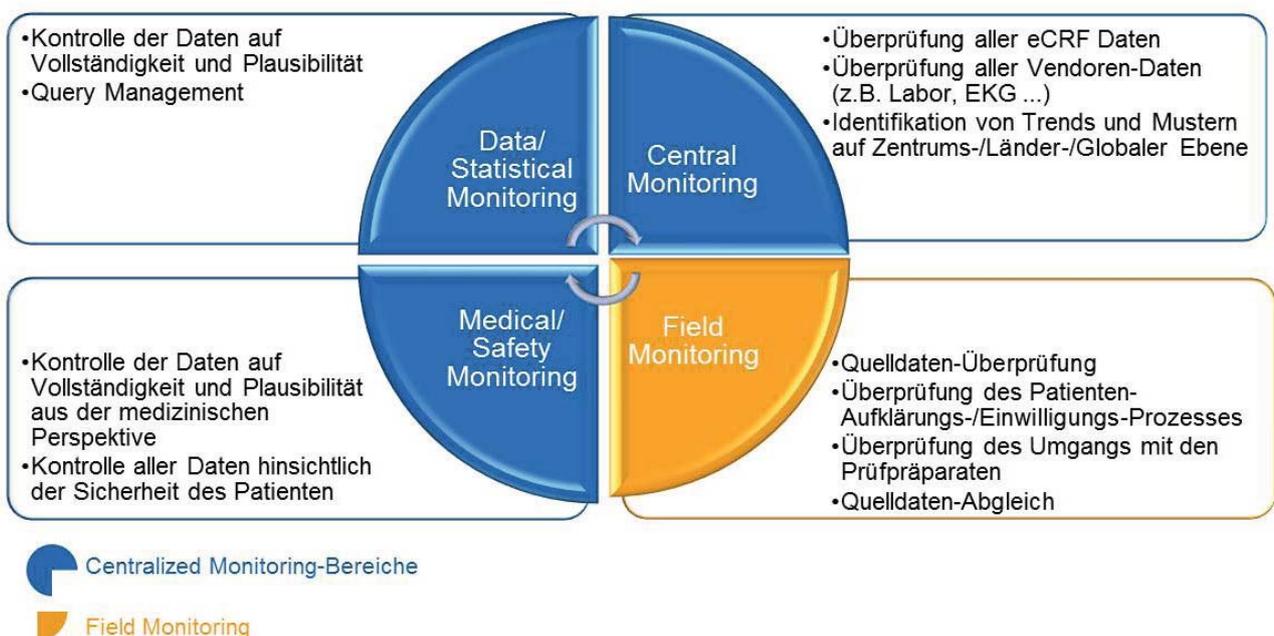


Abbildung 2: Monitoring-Bereiche.

forderungen zugeschnitten sein. Das betrifft die Monitoring-Strategie, die Zuständigkeiten aller Beteiligten, die zu verwendenden Monitoring-Methoden und die Begründung ihrer Anwendung. Darüber hinaus ist die Auswahl der Risiko-Indikatoren, die eine Follow-up-Aktivität erfordern, von besonderer Bedeutung. Neben einer zeitnahen Dateneingabe der Zentren und Vendors in die elektronische Case Report Form (eCRF) ist auch auf die Anwendung aussagekräftiger statistischer Methoden zu achten. Nicht zuletzt spielt auch der Faktor Mensch eine entscheidende Rolle – nur entsprechend geschulte, engagierte und motivierte Mitwirkende können die Prozesse mit Leben erfüllen und fortlaufend verbessern.

Die Kommunikation ist also einer der Schlüsselfaktoren für ein erfolgreiches Risk-Based Monitoring. Zentraler Dreh- und Angelpunkt ist hierbei der Clinical Research Associate (CRA), an dem alle relevanten Zentrumsinformationen zusammen-

laufen sollen. Gleichzeitig übernimmt er auch die Funktion der Steuerung des Informationsflusses zwischen allen Beteiligten. Diese sind der Datenmanager/Statistiker, der Safety Arzt des Sponsors, der central CRA (cCRA) und die Studienzentren (siehe Abbildung 3).

Zusätzlich zu den klassischen Kommunikationsmitteln gewinnt die Nutzung von webbasierten Studienportalen zunehmend an Bedeutung. Sie können nicht nur dafür genutzt werden, die Studienmaterialien zur Verfügung zu stellen, sondern auch, um aktuelle Studienereignisse zu berichten, wie z.B. Rekrutierungsstände, Berichte von Prüfertreffen usw.

Ein Beispiel aus der Praxis

Nachfolgendes Beispiel aus der Praxis illustriert den Nutzen des Risk-Based Monitorings: In einer klinischen Prüfung zur Zulassung einer neuen Darreichungsform ist ein Zielparameter die Bewertung der Hand-

habung einer neuen Spritze anhand des Self-Injection Assessment Questionnaires (SIAQ), ausgefüllt vom Patienten. Vor dem Start der Studie hat der Statistiker bereits festgelegt, dass für eine erfolgreiche Auswertung der Fragebogen-Daten mindestens 80 Prozent des SIAQ vollständig ausgefüllt sein müssen. Folglich wurde dieser Parameter vor Studienbeginn als Risiko identifiziert und entsprechende Analysen vom Central Monitoring vorbereitet.

Die Studie hat weltweit gerade begonnen und es wurden an einem Zentrum bereits drei Patienten eingeschlossen. Der cCRA stellte bei der Auswertung der eCRF-Daten fest, dass der SIAQ immer nur teilweise vom Patienten via Tablet ausgefüllt wurde. Die Beobachtung des cCRAs und die Information vom Statistiker wurden dem CRA vom cCRA über ein Sponsor-eigenes Web-Portal übermittelt. Der CRA setzte sich umgehend telefonisch mit dem Zentrum in Verbindung, um die Ursache für die unvollständig ausgefüllten Fragebögen zu erörtern. Dabei stellte sich heraus, dass die Fragebögen von den Patienten vollständig beantwortet waren, jedoch das Tablet-System einen Programmierfehler aufwies, sodass die Daten in der Datenbasis zwar vollständig, jedoch im Anwenderprogramm nicht komplett sichtbar waren. Somit konnte dieser Fehler schon kurz nach Beginn der Studie behoben werden und die Validität der Daten war nicht mehr gefährdet.

Dieses Beispiel zeigt, wie das Modell des Risk-Based Monitorings dem Sponsor ermöglicht, ein auf die Anforderungen einer Studie individuell zugeschnittenes Vorgehen zu entwickeln, mit dem Qualitätsprobleme frühzeitig erkannt und behoben werden können.

Hat sich das Monitoring nun wirklich gewandelt?

Hat sich das Monitoring nun wirklich gewandelt? Ist es nur alter Wein in neuen Schläuchen oder doch etwas Neues? Die Beobachtungen und Analysen der jüngsten

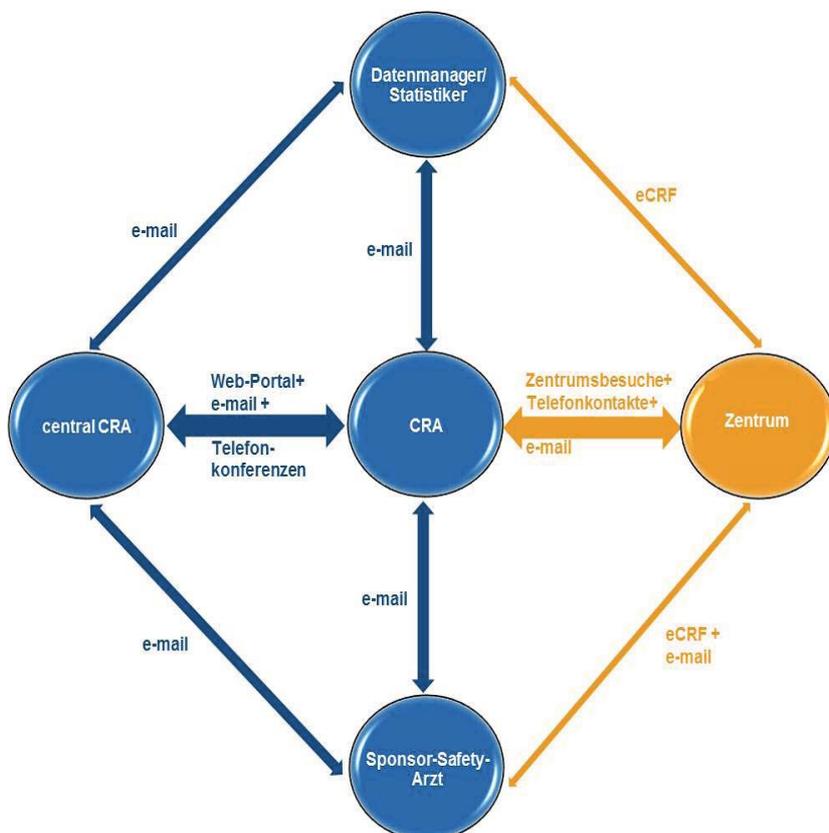


Abbildung 3: Kommunikationswege und -beteiligte.

Entwicklungen lassen den Schluss zu, dass der Wein in den Schläuchen gereift ist und sich weiterentwickelt hat.

Das centralized Monitoring gewinnt dabei immer mehr an Bedeutung. Seine Ergebnisse und Empfehlungen unterstützen das gesamte Team während der Studiendurchführung. Dies ermöglicht es dem CRA, sich für die Besuche an den Studienzentren gezielter vorzubereiten und sich dort auf die kritischen Prozesse und Daten zu konzentrieren. Damit hat er die Möglichkeit, proaktiv Risiken zu minimieren oder Abweichungen zu verhindern.

Da er nicht mehr ausschließlich für den Quelldaten-Abgleich zuständig ist, hat er Zeit gewonnen, sich mit dem Zentrum zusammen um Rekrutierungsstrategien und Ablaufoptimierungen zu kümmern. Somit entwickelt sich sein Tätigkeitsprofil zunehmend zum Site-Manager hin. Das verlangt

erhöhte Anforderungen an die sozialen Kompetenzen des Monitors, kann aber auch zu einer erhöhten Berufszufriedenheit beitragen. |

Quellen

[1] U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA): Guidance for Industry – Oversight of Clinical Investigations – A Risk-Based Approach to Monitoring. August 2013. OMB Control No. 0910–0733.

[2] European Medicines Agency (EMA): Reflection Paper on Risk Based Quality Management in Clinical Trials. 18 November 2013. EMA/269011/2013.

[3] Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW): Fundamental Notion on Risk Based Monitoring in Clinical Trials, 2013.

[4] European Medicines Agency (EMA): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2). Step 5. 1 December 2016. EMA/CHMP/ICH/135/1995. Date for coming into effect: 14 June 2017. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf

[5] Integrated Addendum to ICH E6 (R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2). Current step 4 version – dated 9 November 2016.

[6] TransCelerate Biopharma, Inc.: Initiatives – Risk Based Monitoring. URL: <http://www.transceleratebiopharmainc.com/initiatives/>

AUTORIN



Annette Stierl ist seit vier Jahren in der klinischen Forschung als selbstständige Projekt-Managerin und klinische Monitorin tätig. Die Diplom-Biologin verfügt über mehr als 15 Jahre Erfahrung in der Pharma- und Gesundheitsbranche.

Kontakt
annette_stierl@yahoo.de

ANZEIGE



Für Ihre individuellen Bedürfnisse

EDC-Lösungen mit dem gewissen Etwas

eCRF, eDiary und ePRO

Data Warehouse Lösung zur Sammlung von Daten zur Berechnung der Key Performance Indicator [KPI] für Ihren Risk Based Clinical Trial Management Prozess

NEU

Clinical Trial Management System [CTMS]

NEU

Sie haben die Wahl! – Wir haben die Lösung!

Individuelle IT-Lösungen und Dienstleistungen rund um die klinische Prüfung

www.amedon.de
amedon.info@amedon.de

Willy-Brandt-Allee 31c
D-23554 Lübeck

Tel.: 0451 / 38450-18
Fax: 0451 / 38450-11

European Medicines Agency's Initiatives

Adaptive Pathways and PRIME: A True Acceleration of Drug Development and Approval?

The European Medicines Agency (EMA) has launched two initiatives—Adaptive Pathways and PRIME (PRiority MEDicines)—to improve timely access for patients to new and promising medicines. How do these initiatives work and will they truly accelerate drug development and approval or should they rather be perceived as old wine in new tubes?

| Dr. Diane Seimetz, Biopharma Excellence GmbH, Munich, Germany

1. Need for acceleration in drug development

Drug development times have increased enormously over the past decades. Today it takes far more than a decade at a cost in excess of \$1 billion to bring a new drug from early research and development (R&D) to approval. This is followed by additional up to two years for product launch depending on the EU country. An overview on these time lines is provided in Figure 1. Drugs have significantly contributed to public health as medical discoveries have made it possible to diagnose, prevent or treat many diseases. However, there are still numerous diseases and conditions without appropriate treatment options. Therefore, the EMA has launched the following two initiatives to improve timely access for patients to new and promising medicines: Adaptive Pathways and PRIME (PRiority MEDicines).

In this article the following is discussed:

- What is Adaptive Pathways and how can it be used
- What is PRIME and how can it be used
- Can Adaptive Pathways and PRIME be used together
- What other tools are available to facilitate drug development and approval
- What is the value of the two concepts and further recommendations

2. Adaptive Pathways: what, when, how and status

2.1. What is Adaptive Pathways

The Adaptive Pathways initiative is part of the European Medicines Agency's (EMA) efforts to improve timely access for patients to new medicines. It is a scientific concept for medicine development and data generation which allows for early and progressive patient access to a

medicine. It applies primarily to treatments in areas of high medical need where it is difficult to collect data via traditional routes and where large clinical trials would unnecessarily expose patients who are unlikely to benefit from the medicine. The Adaptive Pathways concept is based on the following three principles:

- (1) iterative development,
- (2) gathering evidence through real-life use to supplement clinical trial data, and
- (3) early involvement of patients and health-technology-assessment bodies in discussions on a medicine's development.

Iterative development could for example comprise the conditional approval scenario, where the first approval would be granted for restricted use based on an appropriate but limited data basis under the condition that further data will be provided for full approval. Alternatively, iterative development could mean initial development for a limited

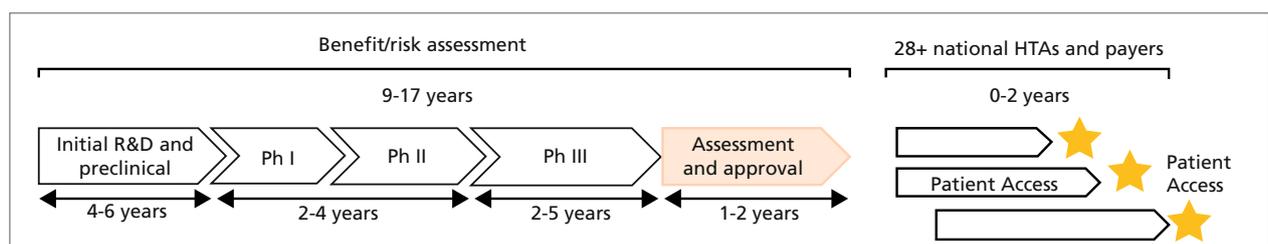


Figure 1: Overview of time required from initial R&D work to product launch in the EU.

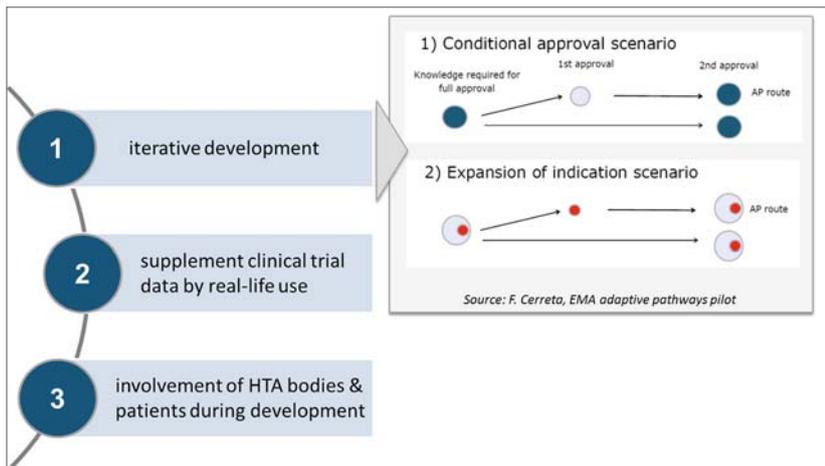


Figure 2: Overview of key principles of Adaptive Pathways.

ted indication with the expansion to a broader indication after approval.

An overview of the principles is provided in Figure 2.

The approach builds on regulatory processes already in place within the existing EU legal framework such as scientific advice, compassionate use, the conditional approval mechanism, patient registries and other pharmacovigilance tools [1].

2.2. Which programs can qualify for Adaptive Pathways

When the following criteria are fulfilled, product development programs can qualify for Adaptive Pathways.

- Product development programs will have to meet the 3 key principles as outlined in Figure 2.
- The products are intended to address an unmet need.
- Products that would meet the criteria for conditional approval, e.g.
 - Serious or life-threatening disease
 - Emergency situations/in response to public threats
 - Orphan diseases

- Emergency situations/in response to public threats
- Orphan diseases

2.3. How to decide for Adaptive Pathways

To guide the decision-making process towards Adaptive Pathways relative to alternative tools, the EMA has developed a decision tree, which is shown in Figure 3.

If Sponsors are not fulfilling all criteria for Adaptive Pathways, they still have the opportunity to obtain input on their development programs from the EMA and its scientific bodies through scientific advice or through parallel EMA-HTA (Health Technology Assessment) scientific advice.

2.4. Where do we stand with Adaptive Pathways

The Adaptive Pathways concept was initiated in 2014 and a pilot program was run until 2016. Overall, the EMA received 62 applications, 18 thereof were selected for face-to-face

meetings of which 6 obtained advice and input on their development program through parallel EMA-HTA scientific advice. Three of the 6 applications considered for the final round were submitted by SMEs (small and medium sized enterprises).

A full report on the Adaptive Pathways pilot program is available on the EMA website [3]. In December 2016, the experiences with this program including challenges were discussed during a stakeholder workshop at the EMA [4]. Key experiences are further discussed in section 6 of this article.

Currently, the Adaptive Pathways is further explored in the context of parallel scientific advice with HTA bodies and additional stakeholders as appropriate.

3. PRIME: what, when, how and status

3.1. What is PRIME

The PRIME scheme was launched by the EMA in March 2016 to enhance support for the development of medicines that target an unmet medical need. This voluntary scheme is based on enhanced interaction and early dialogue with developers of promising medicines, to optimize development plans and speed up evaluation so that these medicines can reach patients earlier [5].

PRIME builds on the existing regulatory framework and tools such as scientific advice and accelerated assessment but has also new elements, such as early appointment of a rapporteur from the CHMP or CAT

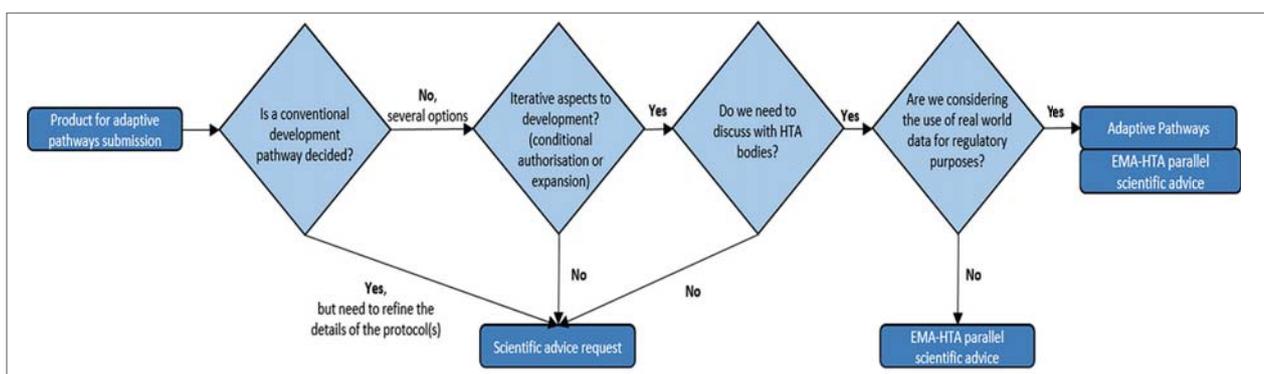


Figure 3: Decision tree for Adaptive Pathways submission, adapted based on [2].

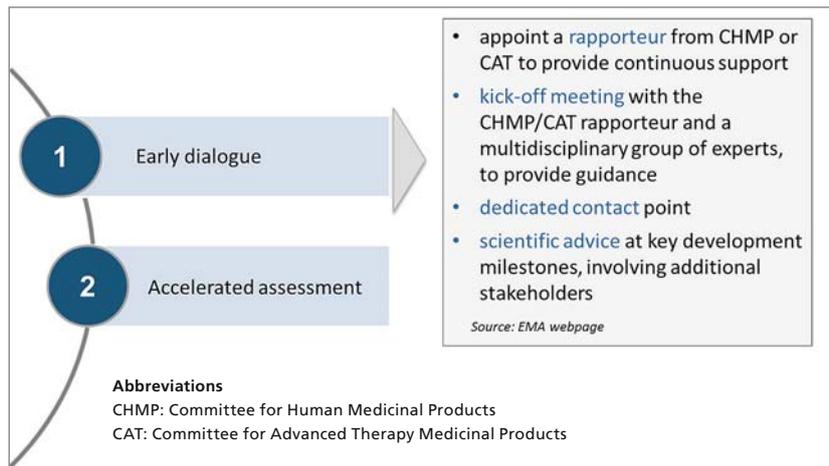


Figure 4: Principles of PRIME.

in case of an ATMP. Early rapporteur appointment is intended to provide continuous support and help to build knowledge ahead of a marketing authorisation application.

An overview of the PRIME principles is provided in Figure 4.

3.2. Which programs are eligible to PRIME

- PRIME focuses on medicines that
- offer a major therapeutic advantage over existing treatments, or
 - benefit patients without treatment options

For PRIME acceptance, the medicine’s potential needs to be based on early clinical data. While PRIME is open to all companies on the basis of preliminary clinical evidence, applicants from the academic sector and SMEs can apply earlier on the basis of compelling non-clinical data and tolerability data from initial clinical trials.

SMEs and academia are thought to have less experience with the regulatory framework and therefore would benefit from earlier scientific and regulatory advice.

3.3. Where do we stand with PRIME

Approximately 1.5 years after PRIME’s inauguration eligibility requests for 126 products were made (status August 2017, [6]).

A detailed overview of the PRIME eligibility status is provided in Figure 5.

28 out of 126 submitted eligibility requests were granted, 93 requests were denied and 5 were considered outside of the scheme’s scope or with a format/content inadequate to support review. The top four therapeutic areas were oncology, hematology, infectious diseases and neurology. The majority of requests were coming from SMEs. However, the proportion of granted requests was higher for non-SME applicants compared to SME applicants.

In May 2017 the EMA is organising a stakeholder workshop to discuss the experiences with the PRIME scheme [7].

4. Can Adaptive Pathways and PRIME be used together

The answer is YES, both concepts can be used together, but they do

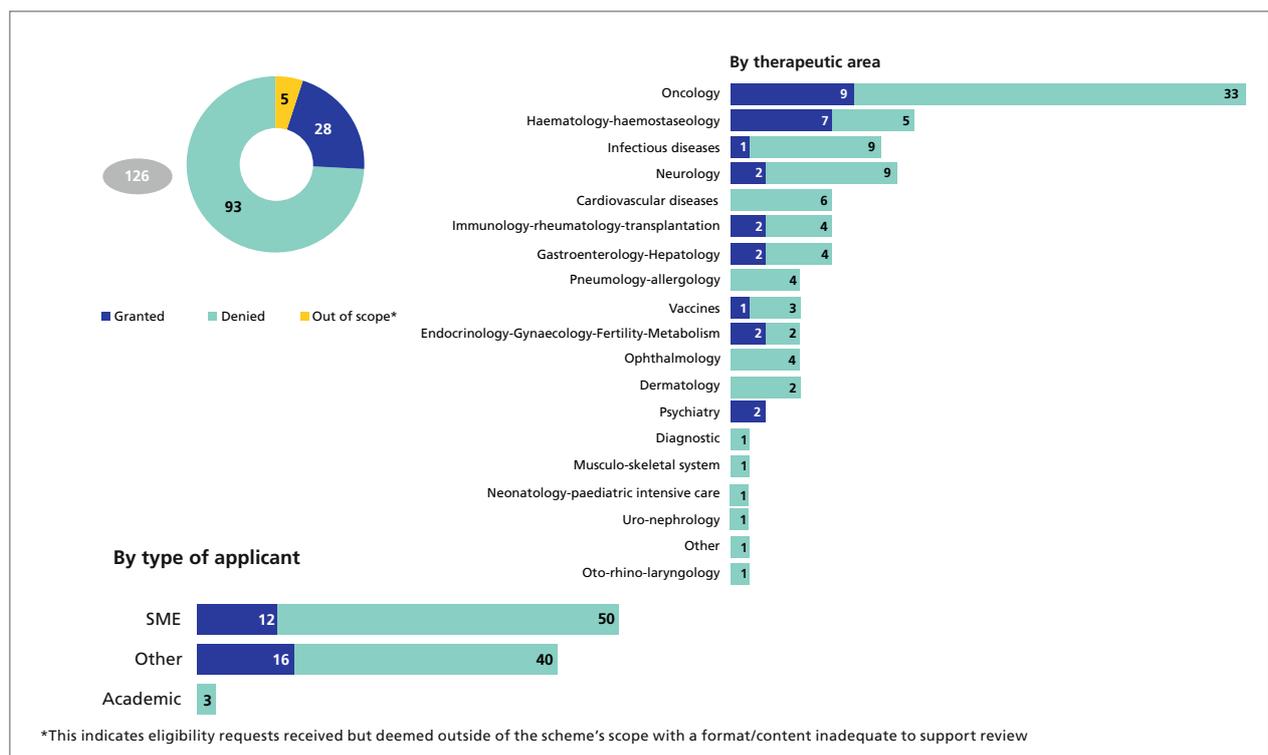


Figure 5: Overview of the PRIME eligibility status as of August 2017.

not have to be used together. The application of available regulatory tools is at the sponsor's discretion as long as the designation criteria are met.

While both, Adaptive Pathways and PRIME, are intended to facilitate and accelerate the development and approval of important medicines, the underlying principles are different. A comparative overview of the main characteristics of Adaptive Pathways and PRIME is provided in Figure 6.

The Adaptive Pathways is a scientific development concept and intended to define what the appropriate scientific basis would be for approval. In contrast, PRIME is a development support tool indicating how to best use and navigate through the regulatory system.

As an example for a product where the sponsor made use of both regulatory tools bluebird bio's LentiGlobin BB305 is mentioned. This product is an autologous hematopoietic stem cell preparation modified with a lentiviral vector and intended for the treatment of transfusion-dependent beta-thalassemia. Based on publicly available sources [8],[9] Bluebird Bio was one of the first companies who participated in the Adaptive Pathways program. PRIME eligibility was granted in September 2016.

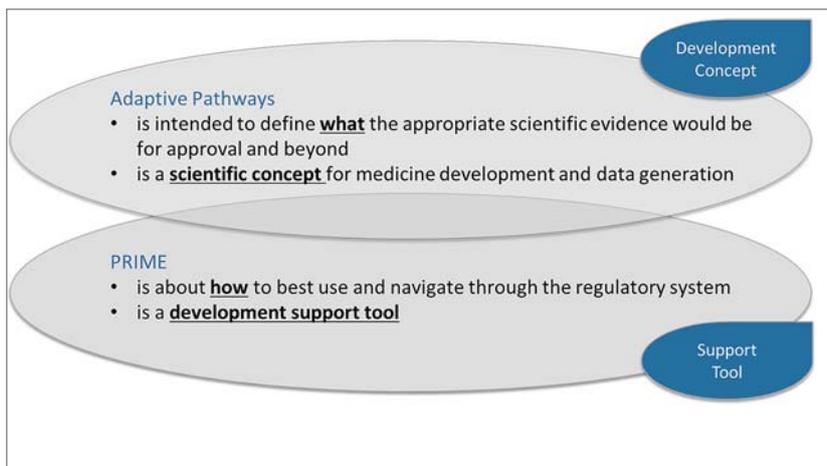


Figure 6: Comparative overview of Adaptive Pathways and PRIME.

During discussion with EU regulators it was agreed to pursue conditional approval on the basis of two studies (HGB-204 and HGB-205), complemented with data from 2 further studies (HGB-207 and HGB-212) that would be available at the time of submission of the marketing authorisation application. An overview of the planned EU approval strategy is provided in Figure 7.

5. Let's have a look outside of Adaptive Pathways and PRIME

With the concept of conditional approval and accelerated assessment there are regulatory mechanisms already in place since

more than one decade to speed up the approval of important medicines. These mechanisms were used and still can be used also outside of Adaptive Pathways and PRIME.

An overview of products receiving conditional approval in 2016 is provided in Table 1. Overall 8 of 81 assessed products received conditional approval, representing about 10 per cent of all product reviews in 2016.

Products that were reviewed in 2016 under accelerated assessment are provided in Table 2. Overall 7 of 81 assessed products were granted accelerated assessment, representing about 8.6 per cent of all assessed products in

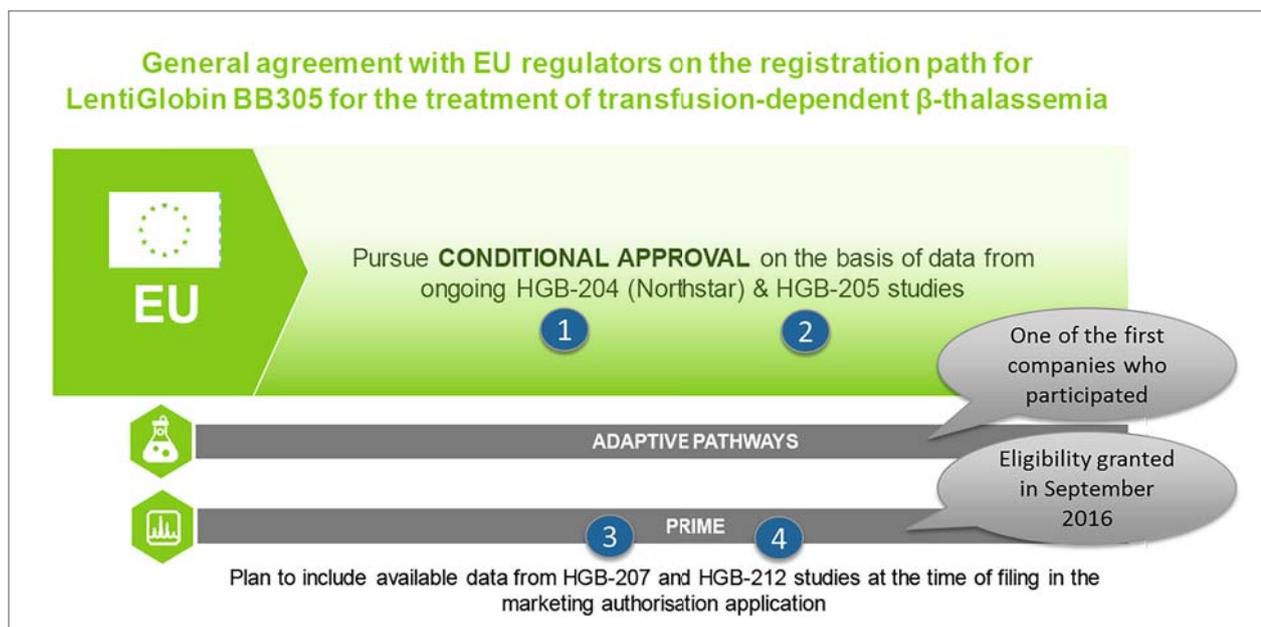


Figure 7: Overview of planned EU approval strategy for LentiGlobin BB305, excerpt from [8].

Product	Indication
Alecensa	anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer
Darzalex	multiple myeloma
Ninlaro	multiple myeloma
Lartuvo	soft tissue sarcoma
Venclyxto	chronic lymphocytic leukaemia
Pandemic influenza H5N1	protection against influenza during a flu pandemic
Zalmoxis	for patients receiving a haploidentical haematopoietic stem cell transplant (HSCT)
Ocaliva	primary biliary cholangitis

Table 1: Overview of products receiving EU conditional approval in 2016.

Product	Indication
Darzalex*	multiple myeloma
Kispilyx	advanced renal cell carcinoma
Cabometyx	advanced renal cell carcinoma
Empliciti	multiple myeloma
Lartruvo*	soft tissue sarcoma
Coagadex	factor X deficiency
Eplclusa	chronic hepatitis C virus infection

* Products with conditional approval

Table 2: Overview of products reviewed in the EU in 2016 under accelerated assessment.

2016. Two of the 7 products also received conditional approval.

The information related to conditional approval and accelerated assessment was extracted from the EMA website [10].

6. Conclusions and recommendations

As Adaptive Pathways and PRIME are still young and up to

now no products were approved using these regulatory tools, it is premature to make firm conclusions on their relative contribution to accelerate drug development and approval.

However, when looking at the concept of Adaptive Pathways and the decision tree for submission provided in Figure 3 there is nothing truly new apparent for those experienced with the system. Therefore, the concept

could be perceived as old wine in new tubes. Except in the case where a sponsor intends to use real world data as part of the submission, other more commonly used regulatory tools will apply.

The challenge with the use of real world data as part of the approval is the pricing and reimbursement that follows after approval than the approval itself. While for approval or as part of post approval commitments regulators may under certain conditions be willing to accept real world data, HTA bodies are not at all ready for this. For many stakeholder randomised controlled clinical trials are still considered the most appropriate way to collect data for approval and for pricing and reimbursement purposes. While the ultimate goal of a sponsor is market access rather than the approval itself, the Adaptive Pathway concept as currently set up may not fulfil the intended goal, i.e. improve timely access for patients to new medicines.

The PRIME concept differs from Adaptive Pathways as it is not only built on existing regulatory framework, it also offers continuous support and helps to build knowledge ahead of a marketing authorisation application. The appointment of a rapporteur from the CHMP or CAT early in development rather than shortly before the marketing authorisation application is considered a very useful instrument. Early and enhanced dialogue is important for successful drug development. In addition, the eligibility for accelerated assessment can be discussed earlier on in development. For regulators it may become also more feasible to perform accelerated assessment due to early involvement in the program and data knowledge.

For the time being it is recommended to consider a PRIME eligibility request early in development, in case the program will fulfil the criteria. As far as the Adaptive Pathway concept is concerned, it is

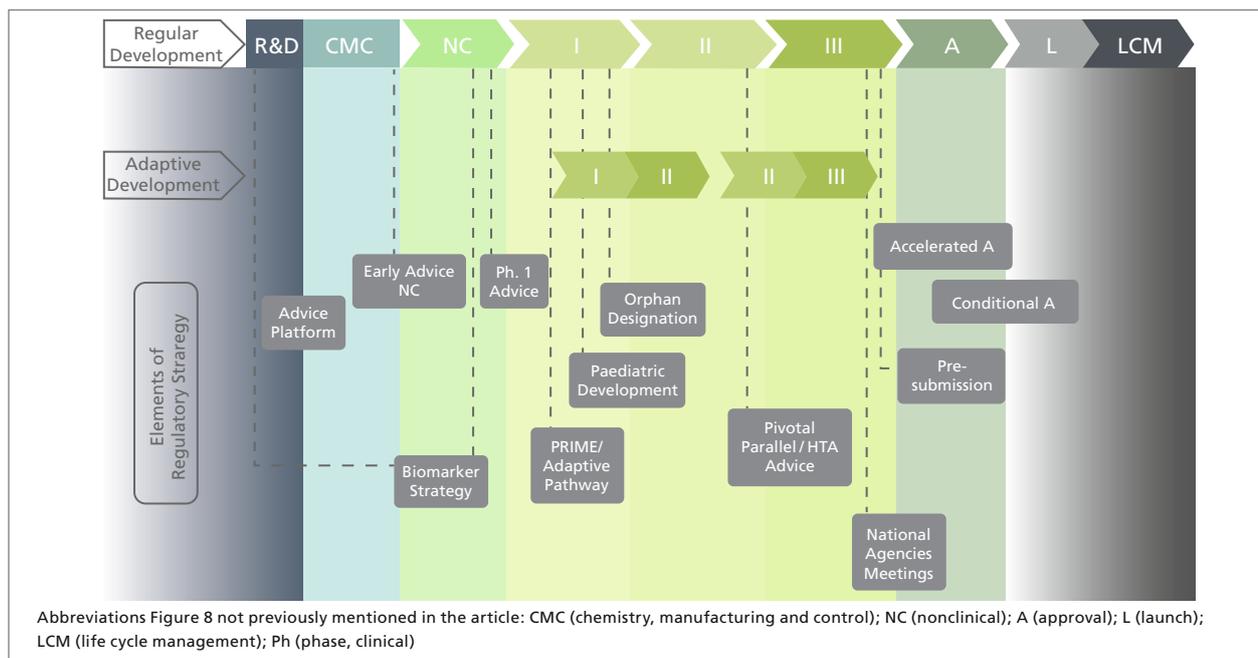


Figure 8: Overview of EU integrated drug development and regulatory strategy, based on [11].

recommended to watch how the system will evolve over time.

Outside of Adaptive Pathways and PRIME a sponsor should consider from early on other regulatory instruments such as scientific advice, orphan designation or conditional approval. An overview of tools available for the design of an EU regulatory strategy is provided in Figure 8. It is up to a sponsor to select the best matching tools for the intended program, which can be a regular development program or an adaptive development program, where development phases are combined. |

References

[1] European Medicines Agency: Adaptive Pathways. URL: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000601.jsp&mid=WC0b01ac05807d58ce (accessed on 3 May 2017).
 [2] European Medicines Agency: Product eligibility for adaptive pathways. URL: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/11/WC500196382.pdf (accessed on 3 May 2017).
 [3] European Medicines Agency: Final report on the adaptive pathways pilot. URL: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2016/08/WC500211526.pdf (accessed on 3 May 2017).

[4] European Medicines Agency: Adaptive pathways workshop. URL: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/events/2016/09/event_detail_001324.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c3 (accessed on 3 May 2017).

[5] European Medicines Agency: PRIME: priority medicines. URL: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000660.jsp&mid=WC0b01ac05809f8439 (accessed on 3 May 2017).

[6] European Medicines Agency: Recommendations on eligibility to PRIME scheme. Adopted at the CHMP meeting of 18–21 April 2017. URL: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annex_to_CHMP_highlights/2017/07/WC500232367.pdf (accessed on 3 May 2017).

[7] European Medicines Agency: First anniversary of PRIME: experiences so far. URL: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/events/2017/03/event_detail_001407.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c3 (accessed on 3 May 2017).

[8] bluebird bio, Gene Therapy Day, October 2016 and related press releases 2015, 2016. URL: <http://investor.bluebirdbio.com/phoenix.zhtml?c=251820&p=irol-newsArticle&ID=2211455> (accessed on 3 May 2017).

[9] bluebird bio, press releases 2015 and 2016. URL: <http://investor.bluebirdbio.com/phoenix.zhtml?c=251820&p=irol-news&nyo=1> (accessed on 3 May 2017).

[10] European Medicines Agency – website. URL: www.ema.europa.eu/ema/ (accessed on 3 May 2017).

[11] D. Seimetz, The Key to Successful Drug Approval, Life Science Venturing, Springer Verlag 2017.

AUTHOR



Dr Diane Seimetz, PhD, MDRA is founding partner of Biopharma Excellence GmbH, the consulting company for biopharmaceutical drug development and integrated regulatory strategies. She has over 18 years of experience in the biopharmaceutical industry. As Executive Vice President she was responsible for international drug development and regulatory affairs within the biotech division of the Fresenius Health Care group. Together with her team she developed the first-in-class bispecific antibody catumaxomab. After successful approval in the EU, this antibody was awarded the “Prix Galien” which honors outstanding research and innovative drug development.

Contact

seimetz@biopharma-excellence.com

Pharmacovigilance UP TO DATE

Die neuesten Entwicklungen bei den Pharmakovigilanz-Regularien sind in dieser UP TO DATE Ausgabe kurz dargestellt.



Good Pharmacovigilance Practices (GVP) Updates

Am 28. Juli 2017 hat die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency – EMA), unter einem leicht veränderten Titel, **Revision 2 des GVP Moduls VI** "Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products", sowie das dazugehörige "Addendum I – Duplicate management of suspected adverse reaction reports" veröffentlicht. Beide Dokumente werden zum 22. November 2017 gültig.

Revision 2 des GVP Moduls VI berücksichtigt nun das neue EudraVigilance-System und die vereinfachte Einreichung von Einzelfällen (Individual Case Safety Reports – ICSRs) in der EU nach Artikel 24 der Verordnung (EG) 726/2004 und Artikel 107/107a der Richtlinie 2001/83/EG. Ebenso enthält es nun Empfehlungen für die elektronische ICSR-Meldung im ICH-E2B (R3)-Format. Die Empfehlungen zu "emerging safety issues" wurden hingegen in GVP Modul IX verschoben.

Weitere aktualisierte Empfehlungen:

- Kriterien für die Identifizierbarkeit des Patienten bzw. Reporters
- Wichtigkeit der Sammlung von Informationen zum Alter des Patienten

- Management von
 - Literaturfällen
 - vermuteten Nebenwirkungen aus medizinischen Datenerhebungen und Produktinformationsdiensten
 - „Off-Label Use“-Berichten (unter Berücksichtigung eines entsprechenden EMA-Reflexionspapiers (EMA/293194/2016) von 2016)
 - Berichten aus Wirksamkeitsstudien nach der Zulassung (Post-Authorisation Efficacy Studies, PAES).

Das ohnehin schon umfangreichste GVP Modul VI ist gegenüber Rev. 1 nun von 90 auf 144 Seiten angewachsen.

Analoge Änderungen, z. B. bezüglich der elektronischen Meldung von ICSRs im neuen ICH E2B(R3)-Format, wurden auch in **GVP Modul VI Addendum I** vorgenommen. Eine weitere Änderung betrifft die Empfehlung, wie die EMA über mutmaßliche Duplikate in EudraVigilance informiert werden soll.

Am 2. August 2017 wurden die "Product- or population-specific considerations IV: paediatric population" zur öffentlichen Kommentierung bis zum 13. Oktober 2017 publiziert.

Das 15-seitige Dokument beschäftigt sich in der "Introduction" kurz mit verschiedenen pädiatrischen Altersgruppen, dem Thema "off-label use" sowie den möglichen klinischen Erscheinungsbildern pädiatrischer Nebenwirkungen, geht in Teil 2 "Structures and Processes" auf einige Besonderheiten bei PSURs oder RMPs mit pädiatrischen Aspekten ein und

schließt mit einem Kapitel 3 "Operation of the EU Network" ab, das u. a. auf die Rolle des "Paediatric Committees" (PDCO) der EMA und "Paediatric Investigation Plans" (PIPs) eingeht.

Die Leitlinie bezweckt, die pädiatrische Pharmakovigilanz in die allgemeinen Pharmakovigilanz-Empfehlungen der GVP-Module I bis XVI zu integrieren; P IV ist daher in Verbindung mit den GVP-Modulen I bis XVI anzuwenden.

Die öffentliche Kommentierungsphase für die beiden noch ausstehenden "Product- or population-specific considerations" zu den Bereichen "Pregnancy and breast-feeding" (P III) bzw. "Geriatric population" (P V) ist für Q4 2017 angekündigt.

URL: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp

Folgende weitere GVP-Überarbeitungen sollen in 2017 noch veröffentlicht werden:

- GVP Annex I – Definitions (Rev 4): Q3 2017.
- GVP Module XV – Safety communication (Rev 1), einschl. DHCP Template (Annex II): Q3 2017.
- GVP Module IX – Signal management (Rev 1) einschl. Empfehlungen zu statistischen Methoden (Addendum I): Q3 2017.
- GVP Module VII – Periodic Safety Update Reports (Rev 2): in Bearbeitung.

URL: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Newsletter/2017/08/WC500233161.pdf

Brexit

Nachdem Großbritannien (United Kingdom – UK) am 29. März 2017 mitgeteilt hat, gemäß Artikel 50 des Vertrags über die Europäische Union, aus der EU auszuscheiden, wird es somit vom 30. März 2019 an vom EU-Land zum „Drittland“. Und auch wenn noch nicht feststeht, in welches EU-Land die EMA umziehen wird (hierüber wird der Europäische Rat am 20. November 2017 abstimmen) oder wie das zukünftige Verhältnis zwischen der EU und UK im Detail geregelt sein wird, müssen sich sowohl die EMA als auch die Zulassungsinhaber zeitig genug auf die neue Situation vorbereiten.

Die EMA hat daher begonnen, entsprechende Empfehlungen zu veröffentlichen, die sie im Zuge der EU-Austrittsverhandlungen immer wieder aktualisieren wird. Für pharmazeutische Unternehmen mit zentral zugelassenen Arzneimitteln steht bereits ein Frage- und Antwort-Dokument (Questions & Answers – Q&A) zur Verfügung, das sich mit Fragen rund um die für Pharmakovigilanz verantwortliche Person (EU Qualified Person for Pharmacovigilance – EUQPPV), die Pharmakovigilanz-Stammdokumentation (Pharmacovigilance System Master File – PSMF), UK-Produktionsstätten oder auch der

Übertragung einer Zulassung von UK in die EU befasst.

URL: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2017/05/WC500228739.pdf

Für sich selbst hat die EMA einen Plan zur Aufrechterhaltung des Geschäftsbetriebs (Business Continuity Plan) entwickelt, der die EMA-Aktivitäten priorisiert, um sicherzustellen, dass die Bewertung von Arzneimitteln nicht unterbrochen wird und dass Patienten in Europa sowohl in den kommenden Monaten als auch nach erfolgreichem Brexit weiterhin Zugang zu qualitativ hochwertigen, sicheren und wirksamen Arzneimitteln haben. Der Plan sieht drei Prioritäts-Stufen (nach ihren Auswirkungen auf die öffentliche Gesundheit und die Fähigkeit der EMA, ordnungsgemäß zu funktionieren) vor. So sollen "highest priority activities" wie z.B. die Koordinierung von Maßnahmen zum Schutz der Patientensicherheit, die Inspektionsdurchführung oder die Aufrechterhaltung kritischer IT-Anwendungen unverändert weitergeführt werden, während "governance and support activities" (die als "lowest priority activities" eingestuft wurden) temporär ausgesetzt oder zurückgestellt werden.

URL: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/07/news_detail_002789.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

URL: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/general/general_content_001707.jsp&mid=WC0b01ac0580a809a7

EudraVigilance – Grünes Licht

Nach der erfolgreich abgeschlossenen unabhängigen Prüfung und der nachfolgenden positiven Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC) bestätigte der EMA-Vorstand gemäß Artikel 24 Absatz 2 Unterabsatz 3 der Verordnung (EG) 726/2004, dass die EudraVigilance (EV)-Datenbank die volle Funktionalität erreicht hat und das System die funktionalen Spezifikationen erfüllt. Die EMA wird die neue Version der EV-Datenbank mit erweiterten Funktionalitäten für die Meldung und Analyse vermuteter Nebenwirkungen am 22. November 2017 in Betrieb nehmen. Um den Übergang vom aktuellen zum neuen EV-System zu ermöglichen, ist eine 10-tägige Ausfallzeit erforderlich. Daher werden vom 8. bis 21. November 2017 wichtige EV-Funktionalitäten nicht oder nur teilweise verfügbar sein. Ein Go-Live-Plan, der die Beteiligten über betroffene Prozesse und Alternativen informiert, wird in Abstimmung mit den nationalen Gesundheitsbe-

ANZEIGE



MINIMIZING RISKS FOR MAXIMUM BENEFITS.

- ▶ We offer complete pharmacovigilance service product to meet drug, device and cosmetics vigilance obligations.
- ▶ We offer services of Local Responsible Persons and QPPVs.
- ▶ We offer commitment of skilled staff to quality on every step in the process.

fgk-pv.com

hörden eingerichtet und auf der EMA-Webseite veröffentlicht.

URL: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/05/news_detail_002752.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

EudraVigilance-Monitoring

Ab dem 22. November 2017 (Go-Live des neuen EudraVigilance-Systems) haben Zulassungsinhaber zur Unterstützung ihrer Pharmakovigilanz-Verpflichtungen erweiterten Zugang zur EudraVigilance (EV)-Datenbank. Zu diesen Verpflichtungen gehören gemäß Durchführungsverordnung (EU) 520/2012 u. a. die kontinuierliche Überwachung der EV-Daten sowie die Übermittlung validierter Signale an die EMA und die zuständigen nationalen Behörden.

Um diese neuen Verfahren zu vereinfachen, haben sich EMA und Europäische Kommission auf eine stufenweise Umsetzung der Anforderungen für die Zulassungsinhaber geeinigt:

- Für eine anfängliche „Pilot“-Phase von einem Jahr sind die Zulassungsinhaber lediglich verpflichtet, EV-Daten für diejenigen Arzneimittel zu überwachen, die in der „Liste der Arzneimittel unter zusätzlicher Überwachung“ genannt sind, die am 22. November 2017 in Kraft treten wird. Die Pilotperiode beginnt am 22. Februar 2018.
- Für andere Wirkstoffe haben die Zulassungsinhaber zwar ebenfalls Zugang zur EV-Datenbank und können diese als zusätzliche Datenquelle für ihre Signalerkennungsaktivitäten nutzen, sind allerdings nicht verpflichtet, die EV-Datenbank kontinuierlich zu überwachen und die Behörden unverzüglich über validierte Signale zu informieren.

URL: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Newsletter/2017/08/WC500233161.pdf

Post-Authorisation Efficacy Studies (PAES)

Am 1. Juni 2017 ist die „Scientific Guidance on post-authorisation

efficacy studies“ in Kraft getreten. Wirksamkeitsstudien nach der Zulassung (PAES) sind Studien, die im Rahmen der zugelassenen Indikation eines Arzneimittels durchgeführt werden und bereits vorhandene Wirksamkeitsdaten ergänzen, wenn Bedenken bezüglich einzelner Aspekte der Wirksamkeit des Arzneimittels bestehen, die erst nach Inverkehrbringen adressiert werden können. PAES können von Zulassungsinhabern freiwillig durchgeführt oder gemäß der Delegierten Verordnung (EU) 357/2014 von den Behörden aufgelegt werden.

Das EMA-Dokument enthält allgemeine methodische Überlegungen zur Art der Studie (klinische Prüfung, nicht-interventionelle Studie), Empfehlungen für spezifische Situationen (Subpopulationen, Endpunkte, Behandlungsdauer, gleichzeitige Einnahme anderer Medikamente oder die Beobachtung der realen Praxis betreffend), Empfehlungen für das Studienprotokoll, den Studienbericht, Datenschutz und Transparenz.

URL: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/12/WC500219040.pdf

Fälschungsschutz – Implementierungsplan

Ab dem 9. Februar 2019 sind die von der Richtlinie 2011/62/EU (EU-Fälschungsschutz-Richtlinie) erfassten Humanarzneimittel mit Sicherheitsmerkmalen und einer Vorrichtung zum Erkennen einer möglichen Manipulation zu versehen. Am 29. Juni 2017 hat die EMA die Revision 2 eines entsprechenden Implementierungsplans für zentral zugelassene Arzneimittel veröffentlicht. Der Plan soll Zulassungsinhaber und Antragsteller bei der Erfüllung der Anforderungen der Fälschungsschutz-Richtlinien und der zugehörigen Delegierten Verordnung (EU) 2016/161 über die Sicherheitsmerkmale unterstützen.

URL: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/02/WC500201413.pdf

Inspektionen – EU-US-Zusammenarbeit

Die Europäische Kommission, die United States (US) Food and Drug Administration (FDA) und die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) haben eine neue Vertraulichkeitsverpflichtung unterzeichnet, die es der FDA ermöglicht, vertrauliche Informationen über Inspektionen mit EU-Behörden zu teilen. Dies wird als Meilenstein in der Umsetzung gegenseitiger Anerkennungen von Inspektionen pharmazeutischer Unternehmen gesehen, was letztendlich zu einer effizienteren Nutzung der Inspektionsressourcen durch die Behörden beitragen und ihnen ermöglichen soll, Entscheidungen aufgrund ausgetauschter Inspektionsberichte zu treffen.

URL: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/08/news_detail_002800.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

AUTORIN

Dr. Monika Boos, LL.M., ist promovierte Medizinerin und Master of Laws. Nach langjährigen Tätigkeiten in der deutschen, europäischen und globalen Arzneimittelsicherheit internationaler Pharmaunternehmen berät und unterstützt sie mit ihrem Unternehmen »BoosConsulting – Pharmacovigilance by Passion!« seit einigen Jahren Pharma- und Biotech-Unternehmen bei der Umsetzung regulatorischer Anforderungen in den Bereichen Pharmakovigilanz und Pharmarecht.

Kontakt
MBoos@BoosConsulting.de



34. Jahrestagung Pharmazeutische Medizin

„Arzneimittel- und Medizinproduktentwicklung: Clever and smart!“

22. und 23. März 2018 – Steigenberger Hotel Berlin am Kanzleramt

Interesse an
Ausstellungsfläche?

Kontaktieren Sie uns:
aussteller@degepe.eu



Donnerstag, 22.03.2018

- Symposium: Clinical Trial Regulation – Where are we now?
- Impulsvortrag: Is Germany still a good place for clinical development?
- Symposium: Clever clinical trials
- Paneldiskussion: Vaccines – Blessing and curse?

Freitag, 23.03.2018

- Symposium: Hot topics in pharmacovigilance
- Symposium: Medical Devices: Are you prepared for 2020?
- Symposium: European trials facing national reality

Das vollständige Programm liegt dieser Publikation bei!

Challenges faced during Process Development and Manufacturing

Combined ATMPs Containing Genetically Modified Cells

Although advanced therapy medicinal products (ATMPs) bear the potential for the successful treatment of several serious diseases, until now only a small number of products have reached marketing authorization. What is the difference compared to other medicinal products? How can the critical development aspects be addressed as soon as possible? What are critical quality attributes of the ATMP? How can the major process parameters be efficiently identified? These are only a few of the questions that arise during the development. This article provides answers and possible solutions to these concerns, with a focus on a particularly complex type of such a product, a combined ATMP containing genetically modified cells.

| Patrick Bittorf¹, Martin Zierau², Dr. Ralf Sanzenbacher³, Prof. Dr. Heike Walles¹, Dr. Joris Braspenning¹

Evaluating regulatory requirements and defining the process

In finding a cure for cancer or developing a long-term treatment for specific genetic diseases, the expectations regarding new efficacious advanced therapy medicinal products (ATMPs) are high. In reality, however, the development of ATMPs is very complex and the requirements as well as obstacles occurring on the translational pathway are manifold, and developing appropriate solutions can be

challenging [1]. As a result, the number of authorised ATMPs is rather low and the success rate of ATMP authorisation applications to date is still insufficient compared to other new therapeutic entities.

Allocation to one product category

Figure 1 illustrates medicinal products which have to be considered as ATMPs or combined ATMPs when used in combination with a medical device, for example scaffolds, biodegradable matrices or cell macrodevices.

Thereby, the medical device must be an integral part of the final product and should be used within the combined ATMP with the same intended purpose as the original medical device. The definitions for each product category are provided by the European Medicines Agency (EMA) [2] [3]. In order to identify the crucial points needed to be addressed and the subsequent challenges faced during the development, it is absolutely necessary to clarify the legal product classification in a first step. This approach is particularly important as the classification determines the regulatory framework and the data base which will be subsequently asked for by regulators. Obviously, the differences between e.g. gene therapy medicinal products (GTMPs) and tissue engineered products (TEPs) are significant and the indispensable knowledge necessary for product development as well as the regulatory requirements differ considerably between them [4].

Illustrative example: HemAcure

In order to facilitate understanding and to illustrate the afore-de-

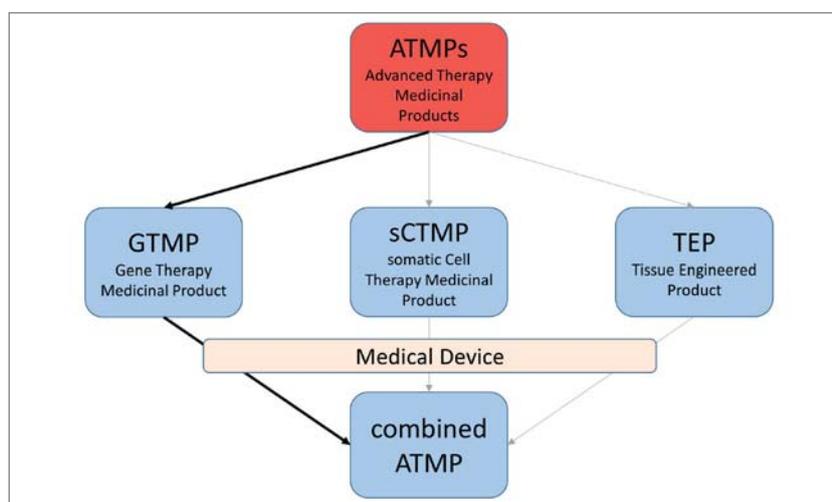


Figure 1: ATMP product categories.

¹ University Hospital Würzburg, Chair Tissue Engineering and Regenerative Medicine, Würzburg, Germany. ² IMS Integrierte Management Systeme e.K., Heppenheim, Germany. ³ Paul-Ehrlich-Institut, Langen, Germany. The first two authors contributed equally to this work.

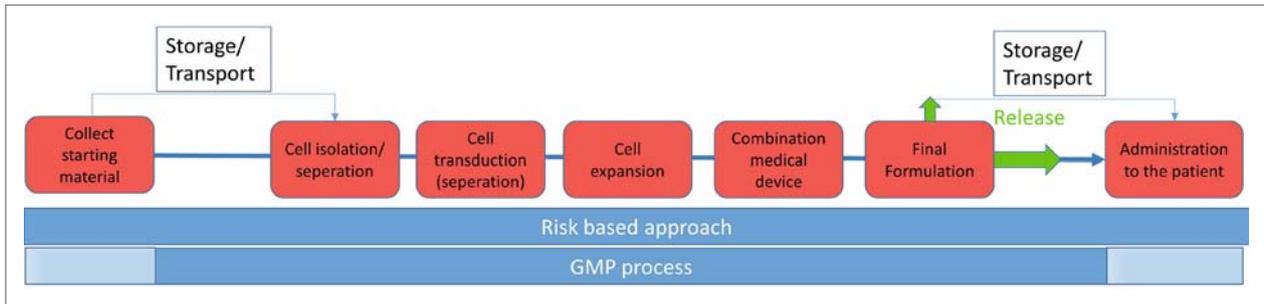


Figure 2: Process flow overview for a combined ATMP.

scribed and the ensuing issues and solutions, the ongoing HemAcure project [5] has been selected to serve as example. Here, many aspects and addressable challenges during the development of an ATMP are applicable such as the question of classification and the combination of cells and medical device. In the HemAcure program, autologous ex vivo genetically modified cells are transplanted back into the patient in a previously implanted prevascularized medical macrodevice. "The device is designed with macropores to encourage entry of tissue and microvessels around plugs that once removed, form vascularized tissue-lined chambers for the transplantation of therapeutic cells" [6]. The approach aims to develop a safe and long-term treatment for haemophilia A patients, replacing the necessity of up to thrice-weekly infusions of factor VIII, the current standard prophylactic treatment. The respective manufacturing process overview is shown in Figure 2. Given the fact that each manufacturing step has particular requirements and critical parameters that are relevant, these are addressed in the following sections.

Issues related to starting material or patient material and raw materials

As illustrated by the example of HemAcure, many ATMPs possess the highly desired potential to improve the status of patients suffering from serious conditions or even to provide a cure for inherited and acquired human diseases [7]. For

the treatment of haemophilia A with genetically modified cells, a certain percentage or a minimum dose of cells appear inevitable to obtain a therapeutic benefit, complicating the manufacturing [8]. The ATMP developer must anticipate the possible limited amount of the patient-derived starting material as well as the restricted expansion capacity of the obtained cells and the subsidiary—the capacity of the medical device containing the cells. This is particularly applicable for blood drawn from haemophilia

A patients, as the risk for complications reduces the willingness of the patient to give the required blood volumes. Moreover, the human starting material, bears the risk for viral contamination which have occurred in the past, when large groups of haemophilia patients were infected with HIV, hepatitis C and hepatitis B viruses through blood transfusions; however, this issue is ameliorated with autograft applications [9]. Even when donor and recipient are identical, as the case for this autologous setting, la-

ANZEIGE



central

Wir machen Sie fit für klinische Studien



- Akkreditierter MSc – Clinical Research
- Lehrgänge
Studienmanagement (IHK-Zertifikat)
Klinischer Monitor (IHK-Zertifikat)
Clinical Data Manager
GCP-Compliance Manager
- GCP-Trainings für
Sponsoren, Ärzte, Study Nurses,
Apotheker und Refresher für CRAs
- Basis- und Aufbaukurs Studien-
assistenz (IHK-Zertifikat)
- AMG/MPG-Kurse (Grundlagen,
Aufbau, Auffrischung und Updates)
- Aktuelle Themen aus der KliFo
- Individuelle Inhouse-Trainings

Central GmbH
Paul-Ehrlich-Straße 5 · 72076 Tübingen
Weitere Informationen:
www.central.de





tent viruses reactivation by the substantial manipulation steps during manufacturing and cross-contamination between patient samples must be excluded.

Beside patient material associated risks, raw materials of biological origin that are in direct contact with the final product must be tested extensively for viral and microbiological safety as well. Certainly, this also applies for the medical device that is in direct contact with the cells and is part of the final ATMP, and all relevant safety aspects have to be considered respectively.

There are mainly three measures to ensure or enhance viral safety of the final product [9]:

- (1) Donor selection, including medical history analysis, testing as well as accurate separation of all collected donor samples;
- (2) careful selection and testing of raw materials and excipients, especially if they are of biological origin;
- (3) validated virus-inactivating steps.

Due to the fact that virus-inactivation steps cannot be conducted if the product contains or consists of living cells, careful selection and testing of starting and raw materials is of significant importance. According to regulatory requirements [10] [11] for the donation of cells and tissue, the blood of each donor has to be tested for HIV and HCV (antibody detection) as well as HBV (S-antigen detection and anti-HBc-antibodies). Furthermore, it is recommended to inspect samples for HIV, HBV and HCV using the nucleic acid amplification technique (NAT) as it provides explicit benefits, e.g. the early detection of a latent infection, so that this test closes the so called "diagnostic window". Though, NAT based detection is not mandatory yet [9]. As a consequence, regulatory authorities call for detailed description of the donor selection and testing approach. In addition, it has to be confirmed that CE certified systems for NAT or serological tests are used and an authorization according to § 20b of the German Drug

Law of the testing laboratories is allocated.

Cell isolation and expansion, characteristic features of the production process of ATMPs

The haemophilia A patients' blood is sampled to isolate BOECs (blood outgrowth endothelial cells) using an adapted density gradient centrifugation. Afterwards, the isolated cells are cultured in a specific endothelial cell growth medium to allow the selective outgrowth of the desired cell type. Besides the technical issue that implementation and handling of the BOEC isolation and expansion is sophisticated, meaning skilled and experienced personnel are necessary, the standardization of the cell expansion process is challenging. Reasons are the varying number of isolated cells and the different growth behaviour of cells obtained from the same donor at different timepoints. Both parameters particularly apply when comparing BOECs from different donors. Again, special attention in terms of viral and microbiological safety is also required for the selection of raw materials. For these manufacturing steps this applies for substances used for detachment of cells and for coating of cell culture surfaces e.g. trypsin and collagen [12] [13]. Of course, the selection of raw materials is also highly dependent on their compatibility with properties and requirements of the cells in the respective manufacturing process. Nevertheless, the general safety requirements demanded by the regulatory authorities must be fulfilled and only raw materials posing a low risk for viral or microbiological contamination should be selected.

This can be especially challenging if the isolation or expansion medium requires human or fetal calf serum (FCS) as cell growth promoting cell culture supplement [14]. FCS has been identified as one of the main risk factors for viral contamination of ATMPs. Consequently several guidelines must be followed, namely the European Pharmacopoeia

(EP) monograph for bovine serum and BSE/TSE safety as well as respective EMA guidelines [14] [15]. According to these, the FCS has to be tested for explicit bovine viruses and a validated virus-inactivation procedure must be used [13]. Likewise, allogenic human serum per se cannot be considered to be safer in terms of viral contamination. Though tests for HIV, HCV and HBV are mandatory as described above, the risk of transmission of other non-tested pathogenic viruses still remains, especially if the serum is pooled from a vast number of donors. Therefore, allogenic serum obtained from a maximum of 16 donations should be used and tested.

An alternative approach is the use of autologous serum with the benefit of the avoidance of adventitious viruses which the patient has not faced so far. However, limitations here include restricted sample volume availability and a higher risk of a batch-to-batch variability and tests for HIV, HCV and HBV must be performed as well, due to the risk of cross-contamination and confusion of samples [13]. The ATMP manufacturer should also consider that substances of pharmaceutical grade must be used with priority, for example if antibiotics or interleukins are used. In this case, the marketing authorisation number can be regarded as qualification reference. Beside viral safety, the microbiological safety of raw materials should also be addressed. Tests for sterility, absence of mycoplasma and endotoxins are required to be performed using pharmacopeia-compliant analytical methods [16] [17] [18].

As a conclusion, a strong rationale for the selection and qualifying factors of raw materials and starting materials is necessary. This approach should be combined with a comprehensive risk-assessment for every reagent, as stated in the new EP chapter addressing raw materials of biological origin released in early 2017 [12]. Thus, the sole review of a Certificate of Analysis is not sufficient even though getting

all necessary information from each provider can be time-consuming and strenuous.

Ex vivo gene transfer: vectors and genetically modified cells

In the HemAcure case, the next manufacturing step is the transduction of the isolated pre-expanded cells, followed by the expansion of the transduced and genetically corrected cells afterwards. The ex vivo gene transfer is of particular importance for the production process of genetically modified cells due to the fact that this step is directly linked to the therapeutic potency of the final product [19].

The therapeutic genes, e.g. the missing factor VIII gene in the case of haemophilia A patients, are incorporated into vectors allowing transmission and expression in the respective target cells [20]. The selection of a safe and suitable vector system is fundamental and requires laborious experimental ground work. A principle distinction can be made between viral vectors, whereby the DNA or RNA to be transferred is part of a virus particle, and non-viral vectors such as plasmid-DNA [21]. As in several previous studies, severe adverse events occurred during the treatment of patients with genetically modified cells using retroviral vectors, e.g. leukemia due to the activation of a protooncogene, safer options, such as self-inactivating vectors, have been developed with subsequently improved quality tests [8] [13]. Obviously, for the production and quality

control of vectors, as well as for the transduced cells, a panel of different parameters must be defined. Last but not least, it has to be considered that according to genetic engineering laws, the handling of vectors and transduced cells usually requires special equipment and infrastructure to ensure protection of the staff and the environment. Reaching respective compliance represents one of the first obstacles, as production can only begin after these requirements have been fulfilled [22].

Vector production and transduction, safety and quality aspects

After identifying the most suitable vector system, a characterized bacterial or virus seed and/or cell bank must be produced and a system of well-defined virus seed stocks, master and working cell banks to be established. In the case of vectors and naked plasmids used as starting materials for the manufacturing of gene therapy medicinal products, the principles of good manufacturing practice (GMP) apply from the bank system used to manufacture the vector or plasmid required for gene transfer. The next step is the preparation of a vector stock for transducing patient samples, ideally preproducing a batch size that is sufficient for supply of the entire clinical trial. In particular, after transduction, the toxicological and pharmacological activity (on-target and off-target effects) needs to be assessed. Therefore, a clear understanding of the GTMP molecular structure and biological characteristics is es-

essential in order to design appropriate controls [23]. A current challenge for the HemAcure project is to identify an optimal MOI (multiplicity of infection), aiming to be as low as transduction efficiency can allow achieving the required therapeutic potency while preventing potential toxic effects to the cells. Moreover, the vector copy number per cell should be limited to reduce the potential risk of genotoxicity, that means, minimising the risk of insertions at undesired loci within the genome [24] [25]. Before expanding the genetically corrected cells, a selection step to obtain an enriched cell population may be necessary. In addition, the absence of contaminations with adventitious agents is again essential, thus only carefully selected and tested raw materials, as described previously, should be used here [9] [19]. Due to the uniqueness of the whole manufacturing process, it is challenging to evaluate and define appropriate quality parameters and sound specification limits. Figure 3 provides an overview of critical parameters to be considered by the developer for an ex vivo gene transfer approach [19] [21] [26].

Apart from that, differences arise from individual donor cell variability in regard to efficacy and potency of the transduction process, the lack of sufficient cells for extensive testing for safety and efficacy, and the short shelf life of the living final product. If the last two points apply, an intensive and robust process knowledge and process validation is needed [19].

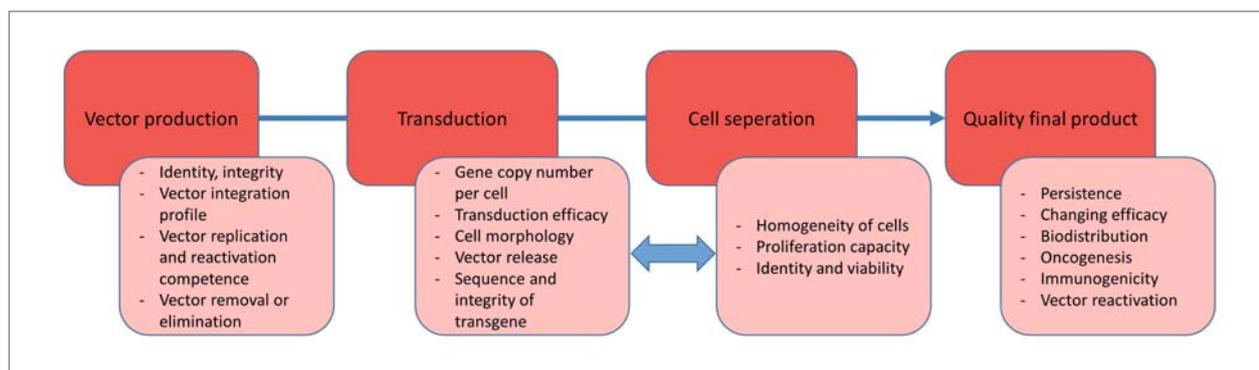


Figure 3: Overview of critical parameters during ex vivo gene transfer protocols.

The combined ATMP and the transfer to GMP conditions

The combination of the genetically modified cells with the medical device, which itself becomes an integral part of the product, lead on to a combined ATMP [2]. In the case of HemAcure, the transplantation of the cells into the previously implanted and vascularized medical device takes place at the final step of the manufacturing process as described in Figure 2.

Medical devices: A different regulatory environment

Besides the factors previously addressed relating to the medical device, it is important to note that medical devices have to follow regulations which are independent and completely different to medicinal product provisions. In detail, the medical device must meet the essential requirements outlined in Directive 93/42/EEC and 90/385/EEC [18]. The two directives will be replaced by the new Medical Device Regulation in 2017 and the new rules will apply after a transitional period of three years. The new Regulation contains a series of changes, for example "stricter ex-ante control for high-risk devices, mostly via a new pre-market scrutiny mechanism with the involvement of a pool of experts at EU level" [27]. This applies for the HemAcure project, as the medical device, the proprietary GMP manufactured Cell Pouch System™ [28], represents a device categorized in class III, because it is actively implanted into the human body. Here, the laws foresee evaluation of the manufacturing system and the quality of the medical device by a notified body, in order to receive a CE marking, and enable the use of the device in all European countries [29] [30]. As the quality of a medical device has been assessed separately, indicated by the CE label, emphasis during the development of the combined ATMP can be focussed on evaluating the influence of the medical device on the genetically modified cells and vice versa [1] [19] [31].

Partnership in ATMP development: points to consider

As outlined, ATMPs are often individualized, patient-specific products with limited amount of starting material available, high donor specific variability, an active substance, where the therapeutic effect is based on a combination of various characteristics and less definable, and a fragile final product with limited batch size and short shelf life. Nevertheless, according to Directive 2003/94/EC, in Germany transposed to the AMWHV (Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung), every medicinal product for human use must be manufactured in compliance with the general principles of GMP. This strict requirement sets up a huge hurdle for an ATMP manufacturer, especially if this is an academic institution, a hospital or a start-up, small- or medium-sized enterprise. To merge expertise, the HemAcure consortium is compiled of industrial as well as university partners, each of them responsible for different aspects of development and manufacturing [5]. The primary goal is the conversion of the lab scale environment of the research compound to a GMP-compliant manufacturing setting, capable to produce the combined advanced investigational product with controlled and consistent quality. Of note, for a successful consortium approach, the input and transfer of expertise of all partners to the GMP manufacturing facility and sponsor is essential. The technology and knowledge exchange require precedent clear contract agreements which might be time-consuming due to patent protections or other legal demands.

Adopted GMP for ATMPs

GMP has been developed with a focus on classical pharmaceutical layouts and does not fit well to the "specialities" of ATMPs. To overcome this, in 2015 the European Commission started an initiative, with the goal to develop a GMP guidance specially tailored for ATMPs [32]. The document is not

finalized yet. However, the consultation document emphasizes the goal to provide more flexibility while at the same time ensuring that quality, safety and traceability attributes of the ATMP are adequately covered and principle GMP compliance is not undermined [33]. For example, focus is placed on a pharmaceutical quality system according to the size and nature of the developer, reflecting new manufacturing and control models and acknowledging special constrictions due to the characteristics of a respective ATMP. Via a structured risk management process the manufacturer can be allowed to design organisational, technical and structural measures targeting the specific risks of the product and the manufacturing process, implying that agreed "low-risk factors" may be less stringently controlled and the level of documentation may be reduced. The identification and evaluation of the risks and the effectiveness of the subsequently implemented control or mitigation measures of course must be constantly adjusted, based on the rapidly increasing scientific knowledge and accumulation of experience during the development. In the HemAcure project such a risk-based approach has been implemented right from the beginning of its product development to identify and tackle risk factors as early as possible. This approach provides the opportunity to address the issues and solutions described within this article, to foster process development and to optimize the assignment of human and financial resources.

Interestingly, also other topics addressed by the draft GMP document directly resemble challenges that the HemAcure consortium faces. One example is the development of a meaningful microbiological control strategy and the validation of respective control methods. The divergency to classical approaches is linked to the short shelf life of the living cell product, and thus obtaining microbio-

logical safety test results before release and administration to the patients is impossible. Therefore, the new GMP guidance, in conjunction with the amended EP monograph 2.6.27 gives assistance by introducing a "negative-to-date" product release concept combined within-process controls. "Negative-to-date is understood as an intermediate reading of a test method that has not yet been completed" [34] [35]. In our case, this applies as the final formulation of the product has a defined shelf life of less than seven days before administration to the patient. Thus, incubation of samples in culture medium for not less than seven days as required in the monography would not be feasible. The solution can be the combination of preculturing and detection by alternative, direct detection methods, e.g. NAT.

Another example reflects the fact that for many ATMPs additio-

nal preparation steps on the final product must unavoidably be performed after batch release, directly at the clinical site prior to administration to the patient, meaning in a location outside the GMP environment and stringent supervision of the manufacturer (Figure 2). In practice, this could be the thawing, washing, filtering, removal of certain impurities like dead cells, final formulation and dose adjustment of cryopreserved cell batches, or loading of a medical device cartridge with cells. Most of these steps go beyond the classical stringent definition of reconstitution. Therefore, the guideline extends activities tolerable as "reconstitution for ATMPs" as long as no substantial manipulation steps take place and with the prerequisite that these steps cannot be performed as part of the manufacturing process before batch release without a negative impact on the product [33]. In conclusion, this

draft GMP guideline will set standards and develops the GMP that should be applied in the manufacturing of ATMPs in the EU, addressing the "specialities" of this particular kind of medicinal products.

In addition to the aspects on product quality development discussed in this article, likewise complex challenges arise in the preclinical development phase as well as for the layout of a state-of-the-art clinical trial protocol. To assure that at the time of submission for authority approval the regulatory expectations are met, the developmental phase should be encased by a continuous dialogue with the responsible regulatory bodies.

Acknowledgements

This work has been supported by HemAcure having received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under grant agreement No 667421.

ANZEIGE



The advertisement features a large, stylized number '40' in a dark blue color. The left loop of the '4' contains the text 'Qualität seit 1977!'. The right loop of the '0' contains the text 'Full-Service CRO für klinische Prüfungen und nicht-interventionelle Studien'. Above the '40' is the text '40 Jahre ANFOMED'. The entire graphic is enclosed in a dark blue rectangular border.

ANFOMED GmbH, D-91096 Möhrendorf
Tel.: +49 (0)9133/7762-0, info@anfomed.de

www.anfomed.de

Conflict of interest

There are no conflicts of interest to declare. |

References

- [1] Paul-Ehrlich-Institut Innovationsbüros (2012), Arzneimittel für neuartige Therapien ATMP – Advanced Therapy Medicinal Products Regulatorische Anforderungen und praktische Hinweise. URL: www.pei.de/SharedDocs/Downloads/pu/innovationsbuero/broschuere-atmp-anforderungen-hinweise.pdf?__blob=publicationFile&v=1 (accessed on 12.09.2017).
- [2] European Medicines Agency (2015), Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products (EMA/CAT/600280/2010 rev.1). URL: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/06/WC500187744.pdf (accessed on 12.09.2017).
- [3] European Medicines Agency. Advanced therapy medicinal products. [08.09.2017]; available from: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000294.jsp&mid=WCOB01ac05800241e0 (accessed on 12.09.2017).

Die vollständige Literaturliste kann in der Redaktion angefordert werden unter: boebue@boebue.de

AUTHORS



Patrick Bittorf studied Pharmacy at the Friedrich-Alexander-University in Erlangen-Nuremberg. Since 2016, he is part of the HemAcure team, at the department of Tissue Engineering and Regenerative Medicine of the University Hospital Würzburg, developing an advanced therapy medicinal product for treatment of the bleeding disease Haemophilia A. He is responsible for the evaluation of the regulatory framework within the HemAcure project and during his doctoral thesis.

Contact

patrick.bittorf@uni-wuerzburg.de



Dipl.-Ing. Martin Zierau studied mechanical engineering at the Technical University of Darmstadt. At BIAS Bremen he managed application oriented research projects on laser beam welding as well as laser assisted automatized metal powder coating of complex shaped surfaces. As a plant manager of MN—Metallwarenfabrik Neustadt GmbH he was responsible for the production of complex high end sheet metal parts used in different sophisticated application areas, e.g. nuclear fuel assemblies and pharmaceutical production. Since 2007 he is engaged at ims e.K. Heppenheim as a senior project manager for structuring and implementing crucial processes for product quality in life sciences, advanced medical device production as well as pharmaceutical production.

AUTHORS



Ralf Sanzenbacher, PhD, graduated in biology with a focus on immunology at the Technical University Darmstadt. Following a research fellowship at the Institute of Immunology, University Clinics Schleswig-Holstein, he joined the Paul-Ehrlich-Institut (PEI), the German Federal Institute for Vaccines and Biomedicines. At present, Ralf Sanzenbacher serves as Deputy Head of the Section “Tissue Engineering and Somatic Cell Therapy Medicinal Products” at the PEI. Since 2006 he has been responsible for the evaluation of tissue-preparations and cell-/tissue-based medicinal products at the national and European level.



Heike Walles, PhD, graduated in biology with a focus on viral induced heart disease at the University of Gießen and the MPI for Biochemistry in Martinsried. PhD thesis and first Post-Doc position at the Ludwig-Maximilians University in Munich and the MPI in Martinsried. Group leader and junior professor ship at the MHH in Hannover with a focus on cardiovascular tissue engineering. Since 2009 W3 Professor at the University Würzburg and head of the chair Tissue Engineering and Regenerative Medicine. Since 2014 head of the Fraunhofer Translational Center Würzburg with focus on the translation of cell based therapies and the modification of medicinal products with biological components.



Joris Braspenning, PhD, is biochemist who has over 25 years of experience in life science. He worked at the German Cancer Research Center, the Biochemistry Center in Heidelberg and in a biotech/pharma company developing innovative cytostatic compounds. As co-founder and managing director of a cell technology company, he developed cell based products for drug development and therapeutic applications. Since 2015 Joris and his team, at the department of Tissue Engineering and Regenerative Medicine of the University Hospital Würzburg, are developing an advanced therapy medicinal product for treatment of the bleeding disease Haemophilia A.



Smart Training®
Training im kleinen Kreis

Clinrex GmbH
your clinical research experts

Training
Consulting
DSMB/DMC
Project Coordination
Presentations/Expert Reports

Smart Training®

Small groups
around the
table

Bitte entnehmen Sie die Seminar-Termine
und alle weiteren Details
der website www.clinrex.com

Rosenkavalierplatz 12
D - 81925 Munich, Germany
tel + 49 (0)89 - 92 92 87 0
fax + 49 (0)89 - 92 92 87 50
info@clinrex.com
www.clinrex.com



Seminare

GCP Basis:

- ICH-GCP inkl. Addendum
- EU Gesetzgebung
zur klinischen Prüfung am Menschen inkl.
EU Clinical Trials Regulation (536/2014)
- Einblick in FDA-Vorgaben

GCP Refresher:

- EU Clinical Trials Regulation
inkl. 4. AMG Änderungsgesetz
- ICH-GCP Addendum
- Aktuelle Fragen zu GCP/AMG

Die klinische Prüfung in Deutschland
nach der EU Verordnung 536/2014
und dem 4. AMG Änderungsgesetz

Grundkurs:

Planung, Durchführung und Auswertung
von klinischen Prüfungen

Studienassistent bei Sponsor / CRO:
Was Sie über GCP wissen sollten

Investigator Initiated Trials (IITs)

Nicht-interventionelle Studien (NIS)

Project Management in Clinical Trials /
Working with CROs

Biometrie leicht gemacht -
inklusive CDISC-Einführung

Onkologie für Nicht-Mediziner

Grundlagenkurs für Prüfer
und Mitglieder der Prüfgruppe
zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln

Audits und Inspektionen

**Alle genannten Seminare
finden in München statt.
Gerne führen wir das Training auch
bei Ihnen als Inhouse-Schulung durch.**

Dr. Dagmar Chase

Ärzte in der pharmazeutischen Industrie in Deutschland (Teil 2 von 2)

Arbeitszufriedenheit von Ärzten in der Pharmaindustrie nach dem Wechsel aus der Klinik

Mit ehemals klinisch tätigen Ärzten, die in die pharmazeutische Industrie gewechselt hatten, befasste sich Dr. med. Tobias Kampfenkel im Rahmen seiner Abschlussarbeit zum „Master of Health Business Administration“ an der Universität Erlangen-Nürnberg. In Teil 1, publiziert in Ausgabe 1/2017 „pharmazeutische medizin“, berichtete der Autor über die Ergebnisse seines Surveys unter Ärzten in der Industrie zu Fragen nach der Anzahl und den ausgeübten Funktionen dieser Ärzte in der Pharmaindustrie. Im folgenden Teil 2 wird nun der Frage nachgegangen, was die vormals klinisch tätigen Ärzte zu einem Wechsel in die Industrie bewogen hatte und wie sich die Arbeitsbedingungen und die Zufriedenheit veränderten.

| Dr. Tobias Kampfenkel, Janssen-Cilag GmbH, Neuss, und
Prof. Dr. Oliver Schöffski, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Nürnberg



Grundlage der Untersuchung

Im Rahmen der oben bezeichneten Abschlussarbeit führte der Erstautor eine Umfrage in Form eines digitalen Surveys unter Ärzten in der Pharmaindustrie durch. Die Deutsche Gesellschaft für Pharmazeutische Industrie e.V. (DGPharMed) erwies sich im Zuge der Recherche als diejenige Organisation, die über die größte Zielgruppe für eine solche Umfrage verfügte.

Die DGPharMed hat ca. 1.400 Mitglieder. Der Anteil der approbierten Ärzte unter den Mitgliedern wurde vom Vorstand der Gesellschaft mit 45 Prozent angegeben.

Darüber hinaus verfügt die DGPharMed über einen erweiterten E-Mail-Verteiler mit insgesamt ca. 4.500 Empfängern, zusammengesetzt aus DGPharMed-Mitgliedern sowie weiteren Ärzten und Naturwissenschaftlern, die in der pharmazeutischen Industrie tätig sind. Es gibt keine Angaben darüber, wie groß der Anteil approbierter Ärzte in diesem erweiterten Verteiler ist.

Nach Abstimmung mit dem Vorstand der DGPharMed wurde eine Einladung zur Umfrage in Form eines Online-Surveys an die Personen des erweiterten E-Mail-Verteilers der DGPharMed (ca. 4.500 Empfänger) versendet. In der Zeit vom 02.10.15 bis zum 29.10.15 konnte der Fragebogen

online beantwortet werden – von jedem Teilnehmer nur einmal und anonym; es erfolgte auch keine Aufzeichnung der IP-Adressen. Die Erhebung der Antworten erfolgte mit dem Online-Programm „SurveyMonkey“.

Im Anschreiben wurde darauf hingewiesen, dass sich die Umfrage nur an approbierte Ärzte mit klinischer Tätigkeit vor dem Wechsel in die Pharmaindustrie richtet und anonym erfolgt. Zur Teilnahme an der Befragung musste zunächst bestätigt werden, dass der Absender approbierter Arzt ist.

Von den ca. 4.500 Empfängern der Einladung zur Umfrage haben 282 Empfänger (Survey-Teilnehmer) den Link betätigt und geantwortet. Dies entspricht einem Anteil von 6,3 Prozent aller Empfänger. Da jedoch unbekannt war, wie viele der ca. 4.500 Empfänger Ärzte und Naturwissenschaftler waren (siehe oben), ist die Rückläuferquote ausschließlich bezogen auf approbierte Ärzte mit klinischer Tätigkeit vor dem Wechsel in die Pharmaindustrie nicht zu errechnen.

Zu Beginn des Surveys waren zwei Kontrollfragen eingebaut, die ggf. zur Disqualifikation führten. Von den 282 Teilnehmern waren 63 keine approbierten Ärzte. Drei Teilnehmer führten den Survey ohne Angaben von Gründen nach der ers-

ten Frage nicht weiter. 28 Teilnehmer waren zwar approbierte Ärzte, hatten aber nie eine klinische Tätigkeit ausgeübt und schieden somit in Frage zwei aus dem Survey aus. Es verblieben also für den Gesamt-survey nach diesem Ausschluss 188 Teilnehmer.

Die Antworten auf diese Umfrage bilden neben der Analyse bestehender Literatur die Grundlage für die im Folgenden dargestellten Ergebnisse.

Mögliche Beweggründe für das Verlassen der klinischen Tätigkeit

Im Zuge des demografischen Wandels und einer zunehmenden Ökonomisierung [1] der Medizin hat sich die Arbeit von Medizinern in den letzten Jahrzehnten stark verändert. Es gibt immer mehr multimorbide Menschen, die auf komplexe medizinische Behandlungen angewiesen sind. Auf der anderen Seite steigt der Druck auf Kliniken und Ärzte, diese Behandlungen in möglichst kurzer Zeit durchzuführen und keine unnötigen ökonomischen Belastungen zu generieren. Diese beiden Umstände spiegeln sich z. B. in einer sinkenden Verweildauer von Krankenhauspatienten bei gleichzeitig steigenden Fallzahlen wider [2].

Die hohe Arbeitsbelastung von Medizinern, teils auch mit arztfremden Aufgaben, geht so weit, dass das Thema wiederholt in den Medien aufgegriffen wurde. So lautete z. B. ein Beitrag in der Süddeutschen Zeitung aus dem Jahr 2012: „Überlastete Mediziner – Ärzte ziehen Grenzen“, darin heißt es „Arbeitsbedingungen: schlecht bis sehr schlecht“ [3].

Das Thema wird gleichermaßen von wissenschaftlicher Seite aufgegriffen. Eine Metaanalyse der existierenden internationalen Literatur über die Arbeits- und Berufszufriedenheit von Ärzten stellt fest, dass „insbesondere finanzielle Arrangements wie restriktiv formulierte Kopfpauschalen, die einen hohen Produktivitätsanreiz und Wirtschaftlichkeitsdruck auf die Ärzte ausüben, [...] mit einer niedrigeren Arbeitszufriedenheit assoziiert werden [...]“ [4].

Spezifisch zu dieser Fragestellung durchgeführte Untersuchungen [5] [6] kommen zu dem Schluss, dass die Arbeitszufriedenheit der Ärzte durch einen hierarchischen und autoritären Führungsstil mit einem schlechten Betriebsklima eingeschränkt wird. Eine hohe Arbeitsbelastung führt zu einer mangelnden Vereinbarkeit von Familie und Beruf, wobei die hierfür geleistete Bezahlung nicht als adäquate Gegenleistung empfunden wird. Weiterhin wird eine schlechte Anleitung und Unterstützung im Rahmen

der Aus- und Weiterbildung sowie ein hohes Maß an arztfremden Tätigkeiten als Treiber für ein Verlassen der klinischen Tätigkeit angegeben.

Ergebnisse aus dem Survey

Basisdaten

Insgesamt lagen 188 auswertbare Fragebögen von Ärzten vor (siehe oben), die nach einer klinischen Tätigkeit eine Arbeit in der pharmazeutischen Industrie aufgenommen hatten. Im Rahmen der Befragung wurde dies durch zwei Fragen geprüft (approbierter Arzt und frühere klinische Tätigkeit); bei einer Negativantwort wurde der Fragebogen aus der weiteren Auswertung ausgeschlossen.

Bei der Durchführung des Online-Survey war es für die Teilnehmer nicht verpflichtend, jede Frage zu beantworten; tatsächlich wurden von manchen Teilnehmern einzelne Antworten ausgelassen bzw. übersprungen. Dieses Vorgehen wurde zugunsten einer größeren Gesamtteilnehmerzahl gewählt, um einen Abbruch des Surveys im Falle einer unbeantworteten Frage zu vermeiden. Im Mittel wurde jede Frage von mehr als 90 Prozent der Teilnehmer beantwortet. Die Prozentangaben im Folgenden beziehen sich immer auf die Gesamtzahl aller Teilnehmer,

ANZEIGE

NOT JUST ANOTHER CRO – WE FEEL RESPONSIBLE.

- ▶ Customized solutions for the individual needs of biotech and medical device companies since 2002
- ▶ Full service, 100+ in-house experts in Europe
- ▶ Personal service, flat hierarchies, fast

fgk-cro.com

Dr. med. Edgar J. Fenzl
+49 89 893 119-22
edgar.fenzl@fgk-cro.com

Dipl.-Stat. Martin Krauss
+49 89 893 119-25
martin.krauss@fgk-cro.com

Delivering Reliability

FGK
CLINICAL RESEARCH

Heimeranstrasse 35 · 80339 Munich · Germany

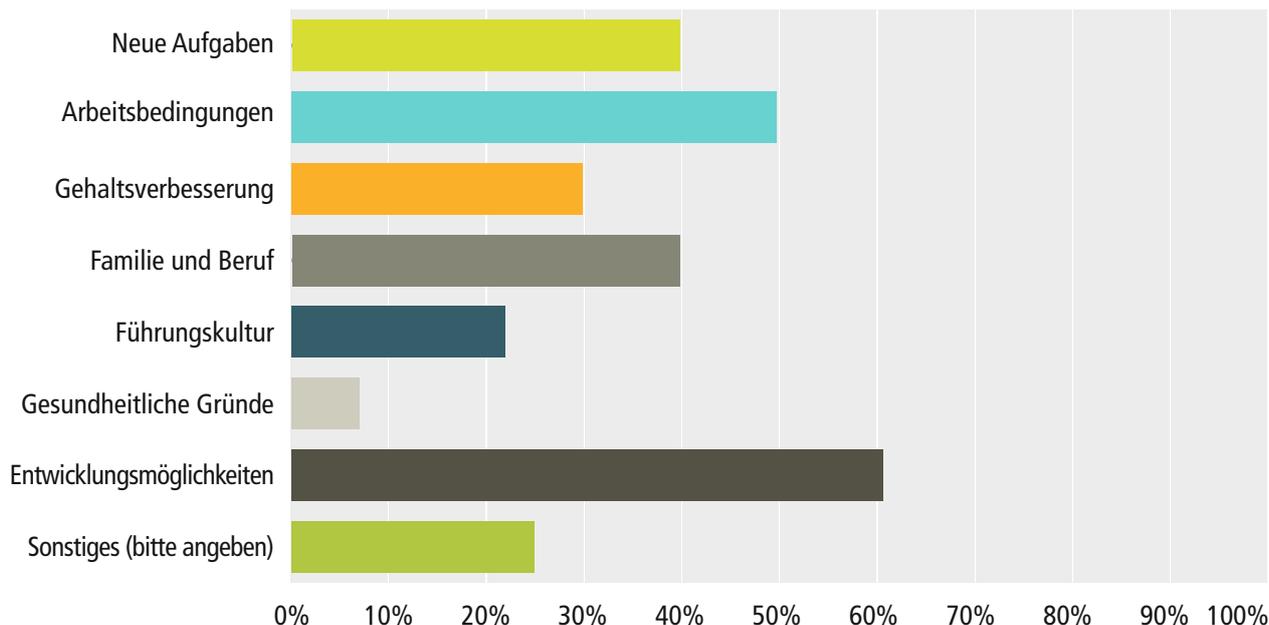


Abbildung 1: Grafische Darstellung der Antworten auf die Frage „Was waren Ihre Motivationen für den Wechsel? (Mehrfachnennung möglich).“ Die erfolgten Angaben unter „Sonstiges“ sind – in Kategorien zusammengefasst – in Tabelle 1 aufgeführt.

die sich als Ärzte bezeichnet und zu der jeweiligen Frage eine Antwort gegeben hatten.

Mit 59,6 Prozent Männern dominiert das männliche Geschlecht unter den erhaltenen ausgefüllten Fragebögen (Survey-Teilnehmer). Das Alter beträgt im Mittel 51 Jahre [7]. Vor 1960 sind 32,2 Prozent geboren, 67,8 Prozent entsprechend nach 1960. Vor 1945 sind 1,7 Prozent und nach 1981 2,3 Prozent der Survey-Teilnehmer geboren. Das Geburtsdatum der größten Gruppe liegt mit 24,7 Prozent in den Jahren 1961–1965.

Etwas weniger als die Hälfte (45 Prozent) der Survey-Teilnehmer (Ärzte) verfügten über eine ab-

geschlossene Facharztausbildung. Eine deutliche Mehrheit (87 Prozent) verfügt über einen akademischen Titel, wobei dieser überwiegend in Form einer Promotion erlangt wurde.

Fast die Hälfte (45,5 Prozent) der Survey-Teilnehmer (Ärzte) waren vor dem Wechsel in die pharmazeutische Industrie an einer Universitätsklinik tätig, 24 Prozent an akademischen Lehrkrankenhäusern, 17 Prozent an sonstigen Krankenhäusern und 10 Prozent in der Niederlassung.

Die meisten Survey-Teilnehmer (Ärzte) (62 Prozent) waren unmittelbar vor dem Wechsel in die Pharmaindustrie als Assistenzärzte tätig,

19 Prozent arbeiteten als Facharzt und 8 Prozent in einer leitenden Position.

Gründe für den Wechsel und Zufriedenheit damit

Die Frage nach der Motivation für einen Wechsel des Berufsumfeldes wurde durch ein Antwortenset erhoben. Weiterhin waren dazu Freitextergänzungen unter dem Punkt „Sonstiges (bitte angeben)“ möglich.

Die vorgegebenen Antwortmöglichkeiten und die Verteilung der Antworten sind der Abbildung 1 zu entnehmen. Am häufigsten wurde als Antwort „neue Entwicklungsmöglichkeiten“ (61,3 Prozent) genannt, gefolgt von „Unzufriedenheit mit den Arbeitsbedingungen“ (50,3 Prozent). Die „fehlende Vereinbarkeit von Familie und Beruf“ und der „Wunsch nach neuen Aufgaben“ werden mit 39,9 Prozent bzw. 40,5 Prozent nahezu gleich häufig angegeben. Mit Häufigkeiten zwischen 20 Prozent und 30 Prozent werden die „Aussicht auf eine Gehaltsverbesserung“, die „mangelhafte Führungskultur im klinischen Betrieb“ sowie „sonstige Gründe“ angeführt. „Gesundheitliche Gründe“ spielen mit 6,9 Prozent eine untergeordnete Rolle.

Kategorien	Zahl der Einträge
1. Zukunftsängste / Ärzteschwemme	15 Einträge
2. Möglichkeiten in Wissenschaft und Forschung	12 Einträge
3. Benachteiligung von Frauen im klinischen Bereich	4 Einträge
4. Etwas Neues beginnen / weg von starrer Hierarchie / Bürokratie	5 Einträge
5. Sonstiges	6 Einträge

Tabelle 1: Auflistung der Freitextantworten unter „Sonstiges“ bei der Frage „Was waren Ihre Motivationen für den Wechsel?“ – die Kategorien wurden nachträglich erstellt.

... focus on clinical development



INTERNATIONAL CLINICAL RESEARCH

Zweiundvierzig Teilnehmer machten Angaben unter „Sonstiges“ in Form eines Freitextes. Diese Angaben sind im Rahmen dieser entscheidenden Frage für die Untersuchung in thematische Gruppen einsortiert und kategorisiert worden, wie in Tabelle 1 aufgeführt.

Die Anzahl der Freitextantworten deutet auf eine hohe Bedeutung der Frage für die Teilnehmer hin. Keine andere Frage wurde so zahlreich mit freien Texteinträgen bedient.

Fünfzehn Antworten (Kategorie „Zukunftsängste/Ärztenschwemme“) beschäftigen sich mit fehlenden Berufsperspektiven, mit Stellenmangel oder begrenzten Vertragslaufzeiten. Das Wort „Ärztenschwemme“ ist wiederholt verwendet. In einem Kommentar wird Bezug genommen auf den Zeitraum der 90er-Jahre, in dem Verträge häufig nur befristet und qualifizierte Weiterbildungsstellen nicht leicht zu finden waren. In dieser Zeit scheint die Arbeitssituation ein Treiber für den Wechsel in die Pharmaindustrie gewesen zu sein.

Ein weiterer Themenkomplex (Kategorie „Möglichkeiten in Wissenschaft und Forschung“) fasst Antworten zusammen, die sich mit der Möglichkeit des wissenschaftlichen Arbeitens in der Industrie befassen. Es wird die Option für die Entfaltung in der Forschung gesehen, die in der klinischen Arbeit oft schwierig zeitgleich abzubilden ist, wie die Antworten verdeutlichen.

Vier Teilnehmerinnen (Kategorie „Benachteiligung von Frauen im klinischen Bereich“) greifen explizit das Thema der Benachteiligung von Frauen durch ein männlich chauvinistisch dominiertes Umfeld in der Klinik auf und sehen in dieser Hinsicht bessere Bedingungen in der Industrie.

Weitere Kommentare untermauern die vorgegebene Antwortmöglichkeit „Unzufriedenheit mit den Arbeitsbedingungen“ in der Klinik und gehen auf eine starre Bürokratie und die „militärische“ Hierarchie ein. Andere Kommentare befassen sich mit der Neugier auf etwas anderes und z. B. das Interesse an betriebswirtschaftlichen Belangen.

Unter den freien Antworten finden sich also neue, nicht in den Antwortmöglichkeiten vorgegebene Aspekte, die Treiber für einen Wechsel aus der klinischen Tätigkeit in die pharmazeutische Industrie darstellen. Diese neuen Aspekte sind eine schlechte Arbeitssituation für klinisch tätige Ärzte und die Benachteiligung von Frauen. Der strukturiert abgefragte Aspekt „Neue Aufgaben“ spiegelt sich in den Kommentaren insbesondere in der Entfaltung in Wissenschaft und Forschung wider.

Die durchschnittliche Wochenarbeitszeit nach dem Wechsel in die Pharmaindustrie lässt sich aus

Communication-Design Wagner, Foto©Gutis



SSS provides comprehensive and **cost-effective**, high quality clinical services throughout Europe. We have helped develop and commercialize products for our clients in the pharmaceutical, biotech, and medical device industries since 1993.

Our services are founded on dedication to **highest quality**, innovation, global networking, and reliable business management – to the benefit of patients, clients, and employees.

SSS International **Clinical Research** services include:

- Full-service clinical trials and non-interventional studies in Europe
- Central and local **project management**
- Feasibility surveys and site selection
- Regulatory document preparation and submission
- On-site and remote **monitoring** (risk based)
- **Quality** assurance, GCP training
- Medical writing

Business continuity through service excellence and dedication for 20 years.



Intertek

Germany

SSS International Clinical Research GmbH • Landsberger Str. 23/25
82110 Germering • Phone +49 (89) 800650-0 • Fax - 555

United Kingdom

SSS Regulatory Services Ltd.

Romania

SSS Clinical Research S.R.L.

Poland

SSS Clinical Research Polska Sp. z o.o.

www.cro-sss.eu • info@cro-sss.eu

den Angaben der Survey-Teilnehmer (Ärzte) mit 47,3 Stunden beziffern [8]. Sie ist damit um ca. 6 Stunden kürzer als die von den Survey-Teilnehmern genannte durchschnittliche Wochenarbeitszeit während der klinischen Tätigkeit. 82 Prozent der Survey-Teilnehmer gaben als wöchentliche Arbeitszeit 41 bis 65 Stunden an; vergleichbar viele (80,9 Prozent) nannten 41 bis 65 Stunden als wöchentliche Arbeitszeit während ihrer klinischen Tätigkeit vor dem Wechsel in die Pharmaindustrie. Eine Arbeitszeit von >60 Stunden pro Woche kannten 21 Prozent der Survey-Teilnehmer aus ihrer klinischen Tätigkeit, aber nur 9 Prozent aus ihrer Tätigkeit in der pharmazeutischen Industrie.

Die Vereinbarkeit von Familie und Beruf wird in der Pharmaindustrie mit einer „Durchschnittsnote“ von 2,4 („Schulnotensystem“: „1“ sehr gut bis „6“ sehr schlecht) deutlich besser als zuvor

während der klinischen Tätigkeit (Durchschnittsnote 4,1) beurteilt. Fast 60 Prozent stufen die Vereinbarkeit von Familie und Beruf als „gut“ oder „sehr gut“ ein. Das Urteil „sehr schlecht“ bzw. „ungenügend“ wurde nicht einmal vergeben. Im Unterschied dazu beurteilten die befragten Ärzte ihre frühere klinische Tätigkeit in dieser Hinsicht in fast der Hälfte der Fälle (47%) mit den Noten 5 oder 6.

Die Art, Mitarbeiter und ein Unternehmen zu führen, wird in der Industrie deutlich positiver als im klinischen Umfeld gesehen. Mehr als die Hälfte der Teilnehmer vergibt hier ein „gut“ (47,3 Prozent) oder „sehr gut“ (6,1 Prozent). Erneut wird die schlechteste Bewertung auf der Skala (6) nicht vergeben. Aus dieser Bewertung errechnet sich eine „Durchschnittsnote“ von 2,6 (Klinik: 4,1).

Das gesellschaftliche Ansehen der Ärzte in der Industrie ist mit

einer „Durchschnittsnote“ von 3,2 schlechter bewertet als in der Klinik (1,9). Die am häufigsten gegebene Bewertung nach dem Schulnotensystem entspricht der „3“ (32,3 Prozent). 13,8 Prozent der befragten Ärzte bewerten das gesellschaftliche Ansehen sogar mit „5“ und „6“; diese Noten wurden für die Beurteilung des Ansehens des klinisch tätigen Arztes überhaupt nicht vergeben.

Ärzte in der pharmazeutischen Industrie sind mit einer durchschnittlichen Bewertung von „2“ im Schulnotensystem mit ihrem Beruf zufrieden (80,7 Prozent); diese Zufriedenheit ist größer als im klinischen Umfeld (3,2). Eine schlechte oder sehr schlechte Einschätzung der Berufszufriedenheit in der Pharmaindustrie („5“ bzw. „6“) gaben nur 2,4 Prozent der Teilnehmer an.

Die meisten befragten Ärzte (76 Prozent) gaben an, dass sich ihr Gehalt unmittelbar nach dem Wechsel in die Industrie verbessert hat, bei 8,2 Prozent blieb es gleich und bei 15,8 Prozent sank es.

Eine Zusammenfassung dieser Parameter im Vergleich zwischen Industrie und Klinik bietet die Tabelle 2.

Insgesamt geben 86,0 Prozent der befragten Ärzte an, dass sie sich auch heute wieder für den Wechsel aus der Klinik in die Industrie entscheiden würden.

Fazit

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass mit dieser Untersuchung erstmals strukturiert Informationen über Ärzte mit einer Tätigkeit in der pharmazeutischen Industrie in Deutschland erhoben wurden. Die Ergebnisse decken sich zum Teil mit bereits vorhandenen Erkenntnissen, bringen aber auch gänzlich neue Aspekte auf. Insgesamt erscheint die Zufriedenheit der Ärzte mit ihren Berufen in der Industrie trotz einer nicht unerheblichen Arbeitsbelastung größer zu sein als zuvor in ihren klinischen Arbeitsbereichen.

Parameter	Pharmazeutische Industrie	Klinische Tätigkeit
Wochenarbeitszeit (Stunden) Errechneter Mittelwert	47,3	53,2
Nächte pro Monat Mittelwert	4,1	5,4
Vereinbarkeit Familie und Beruf (Schulnotensystem 1–6) Mittelwert / Median Minimum – Maximum Standardabweichung	2,4 / 2 1–5 0,98	4,1 / 4 1–6 1,37
Führungsstil (Schulnotensystem 1–6) Mittelwert / Median Minimum – Maximum Standardabweichung	2,6 / 2 1–5 0,91	4,2 / 4 1–6 1,23
Ansehen (Schulnotensystem 1–6) Mittelwert / Median Minimum – Maximum Standardabweichung	3,2 / 3 1–6 1,1	1,9 / 2 1–5 0,94
Zufriedenheit (Schulnotensystem 1–6) Mittelwert / Median Minimum – Maximum Standardabweichung	2 / 2 1–6 0,93	3,2 / 3 1–6 1,26

Tabelle 2: Gegenüberstellung der Parameter, die gleichermaßen für die Tätigkeit in der Industrie als auch für die Zeit zuvor in der Klinik erhoben wurden. Mit Ausnahme des gesellschaftlichen Ansehens werden die Punkte in der Industrie besser beurteilt.

Die befragten Ärzte schätzten ihren Wechsel von der klinischen Tätigkeit in die Industrie sowie ihr Arbeitsumfeld in der Industrie insgesamt überwiegend deutlich positiv ein. Bei der Interpretation dieser „Selbsteinschätzungen“ ist jedoch zu bedenken, dass eine negative Bewertung der früher selbst gefällten Entscheidung zum Wechsel in die Industrie wegen der dann möglicherweise weitreichenden Konsequenzen bei den Befragten mit internen Widerständen versehen sein dürfte. |

Anmerkungen und Quellen

[1] Vor allem getrieben durch die Einführung der diagnosebezogenen Fallgruppen (DRG-System) im Jahr 2003 in Deutschland.

[2] Deutsche Krankenhausgesellschaft (2015): Eckdaten der Krankenhausstatistik. URL: www.dkgev.de/media/file/22407.Eckdaten_Krankenhausstatistik_Stand_2015-12-10.pdf (letzter Aufruf: 10.05.2017).

[3] Siemann C. (2012): „Überlastete Mediziner – Ärzte ziehen Grenzen“. Süddeutsche Zeitung 2012. URL: www.sueddeutsche.de/karriere/ueberlastetemediziner-aerzte-ziehen-grenzen-1.1494019 (letzter Zugriff 10.05.2017).

[4] Gothe H., Köster A.-D., Storz P., Nolting H.-D., Häussle B. (2007): Arbeits- und Berufszufriedenheit von Ärzten. Eine Übersicht der internationalen Literatur. in: Dtsch Arztebl 104(20): A 1394–9. URL: www.bundesaeztekammer.de/downloads/DtschArztebl_Jg_104_Heft_20.pdf (letzter Aufruf: 10.05.2017).

[5] Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung. Gutachten zum „Ausstieg aus der kurativen ärztlichen Berufstätigkeit in Deutschland“ (2004). URL: www.bundesgesundheitsministerium.de/service/publikationen/gesundheits/details.html?bmg%5Bpubid%5D=70 (letzter Aufruf: 10.05.2017).

[6] Köhler S., Kaiser R. (2003): Junge Ärzte – Ausstieg aus der Patientenversorgung? in: Hessisches Ärzteblatt 9/2003, S. 462–464. URL: http://www.laekh.de/images/Hessisches_Aerzteblatt/2003/2003_09_13.pdf (letzter Aufruf: 10.05.2017).

[7] Wie beschrieben wurde das Geburtsjahr nicht exakt, sondern in Intervallen von 5 Jahren abgefragt. Für jedes Intervall wurde ein mittlerer Wert festgelegt (beispielsweise für das Intervall Geburtsjahr 1951–1955 das Jahr 1952 und ½ Jahr). Jede Angabe innerhalb eines Intervalls wurde als dieser mittlere Wert gezählt. Hiervon ausgehend wurde das mittlere Alter der Teilnehmer zum Zeitpunkt der Befragung errechnet.

[8] Es wurde die gleiche Methode zur Annäherung an die durchschnittliche Wochenarbeitszeit wie bei der Berechnung des Durchschnittsalters zum Zeitpunkt der Erhebung angewendet (siehe unter [7]).

AUTOREN



Dr. Tobias Kampfenkel, MHBA, ist Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie sowie Palliativmediziner. Die hier dargestellten Ergebnisse sind Teil seiner Abschlussarbeit des Studienganges „Master of Health Business Administration“ (MHBA) der Universität Erlangen-Nürnberg aus dem Jahr 2016. Nach Tätigkeiten in der deutschen Universitätsmedizin arbeitet er seit 2014 für Janssen Cilag als „Country Medical Manager“ im Bereich der Hämatologie.

Kontakt: tkampfen@ITS.JNJ.com



Prof. Dr. Oliver Schöffski leitet seit 2000 den Lehrstuhl für Gesundheitsmanagement der Universität Erlangen-Nürnberg und beschäftigt sich in Forschung und

Lehre breit mit den ökonomischen Fragen des Gesundheitswesens. Am Lehrstuhl sind zwei berufsbegleitende Weiterbildungsstudiengänge angesiedelt: Der Studiengang zum „Master of Health Business Administration“ (MHBA) zur Managementausbildung insbesondere für Ärzte und zum „Master in Health and Medical Management“ (MHMM) zur Vermittlung von medizinischem Grundlagenwissen für Nichtmediziner, die im Gesundheitswesen arbeiten.

Kontakt: oliver.schoeffski@fau.de

Pharma & Healthcare Ihre Weiterbildung in 2017

Exzellente Qualität – akkreditiert durch die PharmaTrain Federation

Unsere Seminare im Bereich Klinische Forschung

- **Aufbauwissen KliFo-Vertragsrecht**
Webcode: PH11242
- **EU Clinical Trials Regulation kurz & kompakt**
Webcode: PH12241
- **Intensivlehrgang Onkologie**
Webcode: PH12242
- **Archivierung klinischer Studiendokumentation**
Webcode: PH12951

Unsere Seminare im Bereich Zulassung

- **eCTD, eSubmission & IDMP – das müssen Sie jetzt machen!**
Webcode: PH11237
- **BREXIT – Ihre To-dos im Healthcare-Business bis 2019**
Webcode: PH12232
- **The EU Regulatory Affairs Expert**
Webcode: PH12235
- **EU Regulatory Affairs Introductory Training Course**
Webcode: PH11204
- **Variations**
Webcode: PH11940
- **Regulatory Affairs in der Affiliate**
Webcode: PH12940

Unsere Seminare im Bereich Pharmakovigilanz

- **ExpertFORUM Pharmacovigilance 2017**
Webcode: PH11201
- **Ausbildung zum Drug Safety Manager**
Webcode: PH11202
- **Der Stufenplanbeauftragte / die Qualified Person for Pharmacovigilance**
Webcode: PH12200
- **Risk Management Plan & Risk Minimisation Measures**
Webcode: PH11203
- **Regulatory Affairs-Know-how für Vigilance & Medical Affairs**
Webcode: PH11942

Weitere Informationen erhalten Sie mit dem jeweiligen Webcode auf unserer Website unter: www.pharma-seminare.de

oder unter:

FORUM · Institut für Management GmbH

Tel.: +49 6221 500-680

E-Mail: pharma@forum-institut.de



Dr. Mathias Klümper, Rechtsanwalt

Recht & Regularien UP TO DATE

Aktuelle Rechtsentwicklungen mit Relevanz für die Entwicklung, Zulassung und Vermarktung von Arzneimitteln und Medizinprodukten

I. Update Antikorruptionsgesetz

Das Thema Antikorruptionsgesetz und die neuen Regelungen der §§ 299a und 299b StGB sorgen nach wie vor für Diskussionen und Unruhe in der Pharmaindustrie. Zwar sind mir auch über ein Jahr nach dem Inkrafttreten der Regelungen keine Ermittlungsverfahren gegen Mitarbeiter von Industrieunternehmen oder ihre Kooperationspartner bekannt. Jedoch sorgt gerade die Ungewissheit, gepaart mit einschüchternden Äußerungen einiger Strafermittlungsbehörden in Richtung der Pharmaindustrie, für berechtigte Sorgen.

Verunsicherung seitens Staatsanwaltschaften

Eine derartige einschüchternde Äußerung ist die jüngst veröffent-

lichte Stellungnahme der Staatsanwälte in Thüringen zur Strafbarkeit von kostenlosen Fortbildungsveranstaltungen durch die Industrieunternehmen gegenüber Fachkreisangehörigen. Danach soll ein Anfangsverdacht für strafbares Verhalten nach § 299a StGB bereits dann gegeben sein, wenn die Teilnahme an einer Fortbildungsveranstaltung von der Industrie finanziert wird.

In einem entsprechenden Beitrag im Ärzteblatt Thüringen (Nr. 5/2017, S. 292 f.) heißt es hierzu wörtlich:

«Die Staatsanwaltschaft hat sich unter anderem intensiv mit der Thematik Fortbildung und Einladung zu Fortbildungsveranstaltungen befasst. Die Staatsanwaltschaft sieht entgegen der Regelung in § 32 Abs. 2 und § 32 Abs. 3 Berufsordnung der Landesärztekammer Thüringen den Anfangsverdacht strafbaren Verhaltens nach § 299a StGB

dann als gegeben an, wenn die Teilnahme an einer Fortbildungsveranstaltung von der Industrie finanziert wird. Ebenso kritisch sieht die Staatsanwaltschaft die Thematik des Veranstaltungssponsorings. Entgegen § 32 Abs. 3 Berufsordnung der Landesärztekammer Thüringen, nachdem Sponsoring in angemessenem Umfang erlaubt ist, soll jedwede Annahme von Beiträgen Dritter zur Durchführung von Veranstaltungen den Anfangsverdacht des § 299a StGB begründen.»

Dieser Standpunkt ist zum einen überraschend, da eine solche Ansicht in dieser Dramatik bisher seitens der Strafermittlungsbehörden noch nicht geäußert wurde. Zum anderen steht dieser Standpunkt der Staatsanwälte in Thüringen in Widerspruch zum Willen des Gesetzgebers. Der Gesetzgeber hatte sich ausdrücklich zur Finanzierung der Teilnahme an Fortbildungsveranstaltungen in den Gesetzesmaterialien geäußert. Zusammenfassend sollen demnach berufsrechtlich zulässige Unterstützungen nicht nach den §§ 299a und 299b StGB strafbar sein.

Hierzu heißt es in der Gesetzesbegründung (BT-Drucks. 18/6446, S. 21 und 22) wörtlich:

«An der Unlauterkeit fehlt es insbesondere dann, wenn die Bevorzugung berufsrechtlich zulässig ist. [...] Darüber hinaus führen auch bloße Verstöße gegen berufsrechtliche Verbote der Annahme von Vorteilen wie beispielsweise § 32 Absatz 1 MBO [(Muster-)Berufsordnung] nicht zur



© iko/Shutterstock.com

Korruption hat viele Gesichter.

Strafbarkeit nach §299a StGB. Der Vorteil muss vielmehr im Rahmen der [...] Unrechtsvereinbarung eine im Interesse des Vorteilsgebers liegende Gegenleistung für die Verletzung von Pflichten sein. An dem erforderlichen Gegenleistungsverhältnis zwischen Vorteil und Pflichtverletzung fehlt es, wenn sich die Pflichtverletzung des Nehmers in der Annahme des Vorteils erschöpft. Ein Vorteil, dessen Annahme eine Pflichtverletzung begründet, ist nicht zugleich Gegenleistung für diese Pflichtverletzung. Daher ist beispielsweise die Annahme eines für die Teilnahme an einer wissenschaftlichen Fortbildungsveranstaltung gewährten Vorteils, der über die notwendigen Reisekosten und Tagungsgebühren hinausgeht, zwar ein Verstoß gegen berufrechtliche Pflichten (§32 Absatz 2 MBO), jedoch nur dann strafbar, wenn der Vorteil als Gegenleistung für eine unlautere Bevorzugung [...] entgegengenommen wird.»

Nach meiner Lesart folgt daraus, dass ein beruflich zulässiges Verhalten nach dem Willen des Gesetzgebers keine Strafbarkeit nach §§299a und 299b StGB begründen kann. Eine Strafbarkeit nach §299a StGB setzt eine „unlautere“ Bevorzugung im Wettbewerb voraus, die bei einem beruflich gebilligten Vorgehen nicht vorliegen kann.

Zwar können Einladungen zu Fortbildungsveranstaltungen und das Veranstaltungssponsoring so wie im Übrigen auch andere Verhalten für korruptive Zwecke missbraucht werden. Ein solcher Missbrauch wird dann auch zu Recht den

Tatbestand der §§299a und 299b StGB erfüllen. Ein beruflich zulässiges Verhalten kann und darf aber nicht einen Anfangsverdacht für strafbares Verhalten nach den §§299a und 299b StGB begründen. Hierzu müssen vielmehr besondere Umstände vorliegen, die einen entsprechenden Anfangsverdacht begründen. Allein die Finanzierung einer Kongressteilnahme oder ein Veranstaltungssponsoring durch die pharmazeutische Industrie reicht hierzu nicht aus.

Verunsicherung seitens Standesvertretungen der Ärzeschaft

Verunsicherung kommt aber auch aus den Standesvertretungen der Ärzteschaft. Der Justiziar der Ärztekammer Niedersachsen, Karsten Scholz, äußerte sich auf einer Veranstaltung der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV-Praxisnachrichten vom 20.07.2017) wie folgt:

»Bei gesponserten Veranstaltungen erhalten die Teilnehmer die Tagungskosten meistens teilweise oder komplett erstattet. Heikel „und sogar strafrechtlich relevant“ kann es nach Angaben des Juristen werden, wenn aufgrund des Sponsorings nur noch eine geringe Tagungsgebühr anfällt und einem Arzt diese auch noch erstattet wird, ohne dass er dafür beispielsweise einen Vortrag beisteuert oder eine Sektion moderiert. „Dann stellt sich die Frage nach einer versteckten Gegenleistung“, sagt Scholz. Das könnte beispielsweise die unausgesprochene Zusage sein, bestimmte

Pharmaprodukte häufiger zu verordnen. „Das wäre dann die von den Juristen sogenannte Unrechtsvereinbarung“, betont er.«

Der Vorstoß der Staatsanwälte in Thüringen und die Stellungnahme der Landesärztekammer Niedersachsen zeigen einmal wieder sehr anschaulich, wie sie durch unnötige und zudem noch klar dem Willen des Gesetzgebers widersprechende Stellungnahmen Unsicherheit in die Industrieunternehmen der Gesundheitsbranchen bringen. Und dies in einer Zeit, in der die Industrieunternehmen und deren ärztliche Kooperationspartner durch die Ungewissheit in Bezug auf die Tatbestandsmerkmale der neuen Regelungen in den §§299a und 299b StGB sowieso schon sehr verunsichert sind.

Viele Unternehmen der Pharma- und Medizinprodukte-Industrie sind mittlerweile dazu übergegangen, als Reaktion auf den Vorstoß der Staatsanwälte aus Thüringen, keine Ärzte aus Thüringen mehr zu Fortbildungsveranstaltungen einzuladen. Einige Unternehmen haben aus der Unsicherheit heraus kostenlose Fortbildungsveranstaltungen vollständig eingestellt.

Ich habe den Eindruck, dass seitens bestimmter Interessensvertreter versucht wird, politische Ziele mit den Mitteln des Strafrechts und insbesondere mit der Angst vor Strafverfolgung durchzusetzen. Dieses Vorgehen wäre rechtspolitisch und rechtsstaatlich äußerst zweifelhaft, da hier klar der Wille des Gesetzgebers missachtet wird.

ANZEIGE

 **CW** RESEARCH & MANAGEMENT

QUALITÄT IST KEIN ZUFALL

Ihre unabhängige Expert - CRO für Deutschland, Österreich und Schweiz

D-81829 München
Konrad-Zuse-Platz 8

www.cw-rm.com

II. Ein neuer Trend: Arbeitgebergenehmigung



Bei Unternehmen der Pharma- und Medizinprodukte-Industrie zeichnet sich in letzter Zeit zunehmend der Trend ab, auch bei der Zusammenarbeit mit angestellten Fachkreisangehörigen an privaten Krankenhäusern und in privaten Praxen oder Medizinischen Versorgungszentren (MVZ) eine Genehmigung des Arbeitgebers für die Zusammenarbeit einzuholen.

Zum Hintergrund: Das Strafrecht sieht in den §§ 331 Abs. 3 und 333 Abs. 3 StGB nur für die Vorteilsnahme und Vorteilsgewährung durch Amtsträger die Möglichkeit vor, durch eine Genehmigung der Annahme des Vorteils durch den Arbeitgeber bzw. Dienstherrn (Dienstherrngenehmigung) straffrei auszugehen. Die Einholung dieser Dienstherrngenehmigung ist seit langen Jahren gängige Praxis bei den Industrieunternehmen.

Obwohl das Strafrecht die vorherige Zustimmung des Arbeitgebers bzw. Dienstherrn als Strafausschlussgrund nur für die Amtsträgerdelikte der Vorteilsnahme und Vorteilsgewährung nach §§ 331 und 333 StGB vorsieht, kann es in der Praxis durchaus hilfreich sein, auch in anderen Fällen eine Zustimmung des Arbeitgebers zur Annahme eines Vorteils zu haben (Arbeitgebergenehmigung).

Die Einschätzung der Praxisrelevanz einer solchen Arbeitgebergenehmigung ist dabei aber mehr als schwierig. Schon zu der im Gesetz verankerten Möglichkeit, beim Vorliegen einer Dienstherrngenehmigung nach den §§ 331 Abs. 3 und 333 Abs. 3 StGB straffrei auszugehen, fehlen praktische Fälle. Es sind mir keine Gerichtsverfahren bekannt, in denen sich ein Gericht in der Vergangenheit zu den Voraussetzungen

einer wirksamen Dienstherrngenehmigung und deren Reichweite geäußert hat. Daher besteht schon bei der Dienstherrngenehmigung eine gewisse Ungewissheit.

Arbeitgebergenehmigung – Dienstherrngenehmigung

Die Arbeitgebergenehmigung bewegt sich auf noch ungewisserem Gebiet. Die Zustimmung des Arbeitgebers eines in einem privaten Krankenhaus oder einer Praxis angestellten Arztes findet im Gesetz keine Erwähnung. Hinter der Einholung einer Arbeitgebergenehmigung steht aber folgende Überlegung: Wenn sich ein Industrieunternehmen die Annahme eines Vorteils durch einen im privatwirtschaftlichen Bereich angestellten Arzt (Krankenhaus, Praxis, MVZ) durch dessen Arbeitgeber genehmigen lässt, kann diese Genehmigung in einem möglichen Strafverfahren positiv berücksichtigt werden.

Zwar wird eine solche Arbeitgebergenehmigung höchst wahrscheinlich nicht wie eine Dienstherrngenehmigung als Strafausschlussgrund im Rahmen der Straftatbestände der §§ 299, 299a und 299b StGB gewertet werden. Dazu müsste sie sicherlich – wie die Dienstherrngenehmigung – im Gesetz ausdrücklich vorgesehen sein. Jedoch besteht eine gewisse Wahrscheinlichkeit, dass ein Strafgericht eine Arbeitgebergenehmigung an anderer Stelle – etwa bei der Beurteilung der Schuld des Täters – positiv berücksichtigt.

Ebenso wie bei der Dienstherrngenehmigung haben sich die Täter im Falle einer Arbeitgebergenehmigung die Annahme des Vorteils im Bewusstsein der möglichen Strafbarkeit von einem Dritten genehmigen lassen. Hierin steckt der Wunsch, den möglichen Eindruck eines unzulässigen Vorteils durch einen übergeordneten Dritten prüfen und freigeben zu lassen. Bei einem solchen Vorgehen ist nach meiner Ansicht die Vorwerfbarkeit der Tat, d. h. die Schuld, erheblich reduziert oder gar ausgeschlossen.

Selbst wenn ein Gericht eine Arbeitgebergenehmigung nicht im Rahmen der Schuldfrage berücksich-

tigt, so wird sie spätestens bei der Strafmaßbeurteilung Berücksichtigung finden. Haben die Täter alles ihnen Mögliche getan, um den Vorwurf der unlauteren Zusammenarbeit und der Korruption auszuräumen, und haben sie sogar über die Anforderungen des Gesetzgebers hinaus eine Genehmigung des Arbeitgebers eingeholt, rechtfertigt ein solches Vorgehen eine erhebliche Reduzierung des Strafmaßes.

Insgesamt kann ich die Einholung einer Arbeitgebergenehmigung aus anwaltlicher Sicht nur befürworten. Obwohl das Instrument der Arbeitgebergenehmigung nicht im Gesetz verankert ist, bietet es ein hohes Potenzial, die beteiligten Personen in einer möglichen strafrechtlichen Aufarbeitung einer Kooperation zu schützen oder zumindest die Folgen des Handelns zu reduzieren.

Zwar wird ein solches Vorgehen zunächst bei einigen Arbeitgebern zu berechtigten Nachfragen zu den Beweggründen für die Einholung der Arbeitgebergenehmigung führen. Ich bin aber davon überzeugt, dass viele Arbeitgeber sich von der Nützlichkeit eines solchen Instruments überzeugen lassen werden. Nach meiner Kenntnis haben einige Pharma- und Medizinprodukte-Unternehmen bereits positive Erfahrungen sammeln können.

III. Freiwillige Selbstkontrolle: Transparenz die Zweite!

Die Mitglieder des Selbstregulierungsvereins Freiwillige Selbstkontrolle für die Arzneimittelindustrie e.V. (FSA) hatten sich vor einigen Jahren freiwillig dazu verpflichtet, Zahlungen an Fachkreisangehörige und Organisationen im Gesundheitswesen zu veröffentlichen. In diesem Jahr erfolgte zum zweiten Mal diese Veröffentlichung der Zahlungen durch die Mitgliedsunternehmen; diesmal für das Jahr 2016. Die erstmalige Veröffentlichung der Zahlungen durch die Mitgliedsunternehmen des FSA hat im letzten Jahr für Aufsehen gesorgt. Erstmals hatten Pharmaunternehmen ihre Zahlungen an Fachkreisangehörige und Organisationen im Gesund-

heitswesen auf freiwilliger Basis offengelegt. Nach meiner Einschätzung war das Aufsehen aber nur von kurzer Dauer. Lediglich das Magazin „Der Spiegel“ und „Spiegel ONLINE“ hatten es sich zusammen mit dem journalistischen Portal „CORRECT!V“ zur Aufgabe gemacht, das Thema noch ein wenig länger im negativen Sinne am Leben zu erhalten.

Sinkende Bereitschaft zur Transparenz

Das interessante an den diesjährigen Veröffentlichungen zu den Zahlungen seitens der FSA-Mitgliedsunternehmen ist meiner Meinung weniger die Summe der Zahlungen oder deren Verteilung an die einzelnen Ärzte. Nach wie vor erhalten dreiviertel der Ärzte weniger als EUR 1.000 pro Jahr von den Mitgliedsunternehmen des FSA.

Interessant im Sinne der Transparenz ist jedoch die Tatsache, dass der Anteil derjenigen Fachkreisangehörigen, die einer namentlichen Veröffentlichung der an sie geleisteten Zahlungen zustimmen, deutlich gesunken ist. Zum Hintergrund: die Mitgliedsfirmen des FSA e.V. dürfen aus datenschutzrechtlichen Gründen die Ärztenamen und die an sie geleisteten Zahlungen nicht ohne deren Einwilligung veröffentlichen, da es sich um personenbezogene Daten handelt.

Waren bei den Veröffentlichungen der Zahlungen in 2015 im letzten Jahr noch 31 Prozent der Fachkreisangehörigen, die Zahlungen durch FSA-Mitgliedsunternehmen erhalten hatten, bereit, der Veröffentlichung zuzustimmen, sind es für die Zahlungen in 2016 nur noch 25 Prozent gewesen. Mit anderen Worten: Nur ein Viertel der Fachkreisangehörigen möchte eine namentliche Veröffentlichung der an sie geleisteten Zahlungen.

Man kann zwar nur spekulieren, welche Gründe zu der sinkenden Bereitschaft einer namentlichen Veröffentlichung geführt haben. Ein Beweggrund könnte meiner Meinung nach aber die Art und Weise sein, wie „Der Spiegel“ und „Spiegel ONLINE“ im letzten Jahr über die Veröffentlichung durch

den FSA berichtet haben. Diese seinerzeitige Berichterstattung war nach meiner Einschätzung weit entfernt von einer neutralen und sachlichen Bewertung dieser Initiative des FSA. Auf mich vermittelten die damaligen Berichte eher den Eindruck einer von Neid und Missgunst getriebenen Vorgehensweise. So wurde an keiner Stelle die Tatsache gewürdigt, dass sich Unternehmen der Pharmaindustrie trotz aller bestehenden Kritik der öffentlichen Diskussion stellen und offen mit ihren Zahlungen an Fachkreisangehörige und Organisationen im Gesundheitswesen umgehen.

Viel bedeutender scheinen mir aber die Konsequenzen der sinkenden Bereitschaft zur namentlichen Veröffentlichung für das Kernanliegen des FSA zu sein: die Schaffung von Transparenz. Es erscheint mir durchaus fraglich, ob wirkliche Transparenz bei den Zahlungen geschaffen werden kann, wenn nur ein Viertel der Fachkreisangehörigen der namentlichen Veröffentlichung zustimmen.

Die Situation bei der Veröffentlichung durch den FSA muss dabei noch in den Kontext zu den anderen Industrieunternehmen gesetzt werden. Der FSA repräsentiert zwar fast alle forschenden Arzneimittelhersteller in Deutschland, bezogen auf die Gesamtanzahl der Pharmaunternehmen aber nur einen Bruchteil. Bei anderen Branchenverbänden wie etwa dem AKG (Arzneimittel und Kooperation im Gesundheitswesen) oder dem BV-Med (Bundesverband Medizintechnologie) sind Veröffentlichungen freiwillig oder nicht vorgesehen.

Sind Transparenzinitiativen ausreichend?

Berücksichtigt man nun noch, dass außer den Pharmaunternehmen noch viele Unternehmen anderer Branchen Kooperationen mit Fachkreisangehörigen unterhalten, so ist die Frage berechtigt, ob durch einzelne Transparenzinitiativen, die zwar begrüßenswert sind, eine Transparenz über die Zuwendungen an Fachkreisangehörige und Organisationen im Gesund-



Transparenz – Wie lässt sie sich herstellen?

heitswesen erreicht werden kann. Dies sollte auf keinen Fall als Kritik an der Transparenzinitiative von FSA und AKG gewertet werden. Auf einer Metaebene ist jedoch die Frage berechtigt, welchen Wert einzelne Veröffentlichungen haben.

Auch wenn ich sicherlich kein Freund von Überregulierung durch den Gesetzgeber bin, muss ich anerkennen, dass der Gesetzgeber in Frankreich mit einer gesetzlichen Verpflichtung zur Offenlegung jedweder Zahlung an französische Ärzte zumindest eine umfassende Transparenz geschaffen hat. Jedoch darf dabei die teils berechtigte Kritik an dem französischen Modell und die damit einhergehende finanzielle Belastung für die meldepflichtigen Unternehmen nicht unterschätzt werden. Ob ein solches gesetzlich verpflichtendes Modell insgesamt wünschenswert ist, vermag ich durchaus zu bezweifeln. |

AUTOR

Dr. Mathias Klümper ist Rechtsanwalt und Partner der Kanzlei Lützeler Klümper Rechtsanwälte mit Sitz in Düsseldorf und Hamburg. Die Kanzlei berät in Kooperation mit der Alliance of European Life Sciences Law Firms europaweit Industriemandanten aus den Bereichen Pharma, Medizinprodukte und Biotechnologie.

Kontakt
kluemper@gerricus.com

Aus dem DGPharMed-Vorstand

Der DGPharMed-Vorstand und seine Mitglieder (Fortsetzung)

Bei der DGPharMed-Mitglieder-versammlung am 23. März 2017 in Berlin wurde turnusgemäß ein neuer Vorstand der DGPharMed gewählt. Namen und Kontaktdaten aller Vorstandsmitglieder sind online unter www.dgpharmed.de unter dem Menüpunkt „DGPHARMED“ hinterlegt. In der letzten Ausgabe dieses Journals kamen einzelne Mitglieder des Vorstands zu Wort; nachfolgend werden weitere Mitglieder befragt und vorgestellt.

Vorherige Vorsitzende (Immediate Past President) Dr. Susanne Kienzle-Horn



SCRATCH
Pharmacovigilance GmbH
Schlossstraße 25
35510 Butzbach
Tel.: +49 6033 74535-512
E-Mail:
s.kienzle@scratch-pv.com

Dr. Susanne Kienzle-Horn ist langjähriges Mitglied der DGPharMed. Sie gehört dem Vorstand seit 2013 an und betreut die Ressorts „Journal pharmazeutische medizin“ und „Mitglieder“.

Sie ist Ärztin und Informatikerin, seit 25 Jahren in pharmazeutischen Unternehmen tätig und hat 2001 eine Dienstleistungsfirma gegründet, die sich auf den Bereich Pharmacovigilance spezialisiert hat. Daneben engagiert sie sich in der Aus-, Fort- und Weiterbildung in ihrem Spezialgebiet.

pharmazeutische medizin: Frau Dr. Kienzle-Horn, die Pharmakovigilanz wird immer weiter ausgebaut und gewinnt zunehmend an Gewicht. Was hat dabei den größten Sicherheitszuwachs gebracht?

Dr. Susanne Kienzle-Horn: Meines Erachtens kam der „Wendepunkt“ von der reaktiven Arzneimittelsicher-

heit hin zur proaktiven Pharmakovigilanz mit Einführung des Risk Management Plans. Damit gab es erstmals ein Dokument, in dem nicht nur die beobachteten Nebenwirkungen zusammengetragen werden. Stattdessen enthält es auch eine Betrachtung des Nutzens – was ja für das Nutzen-Risiko-Verhältnis von ebenso hoher Bedeutung ist wie die Risiken – sowie Überlegungen, wie die Risiken minimiert werden können. Leider hat sich aber die prinzipiell gute Idee schnell verselbstständigt und zu einer grotesken Aufweitung des Dokuments geführt, das dadurch in sich unübersichtlich und in großen Teilen redundant geworden ist.

Prinzipiell sehe ich Parallelitäten zwischen der Pharmakovigilanz und der Steuerberatung: Es gibt inzwischen so viele Regularien, dass man schnell den Überblick verliert und einen Experten braucht, um eine angemessene Lösung zu finden.

pharmazeutische medizin: Findet die routinemäßige Pharmakovigilanz auch schon mal neue therapeutisch nutzbare Wirkungen als Nebenwirkung?

Dr. Susanne Kienzle-Horn: Jein. Es kommt durchaus vor, dass in Spontanfällen ein unerwarteter Nutzen berichtet wird. Allerdings bildet der „Fall Viagra“ dabei eine Ausnahme. Meistens werden solche Meldungen als „Off label use“ erfasst und man beschränkt sich darauf, zu überprüfen, ob das Safety Profil auch bei Anwendung in einer anderen Indikation das gleiche ist. Denn um eine Zulassung in einer anderen Indikation zu bekommen, genügt es natürlich nicht, einige Spontanmeldungen zu sammeln. Dafür müsste man dann ein entsprechendes Studienprogramm durchführen – und diese Kosten rechnen sich in aller Regel nicht.

pharmazeutische medizin: Sie haben verschiedene Aufgaben im

DGPharMed-Vorstand und führen ein eigenes Unternehmen mit einem Dutzend Mitarbeitern. Auch schreiben Sie unter dem Pseudonym Lily Konrad Bücher zu verschiedenen Genres. Bleibt Ihnen da noch Zeit, das Journal „pharmazeutische medizin“ komplett zu lesen?

Dr. Susanne Kienzle-Horn: Aber ja. Ich habe eine besondere Affinität zum geschriebenen Wort, was sich ja auch in meinem Hobby niederschlägt. Nicht zuletzt deshalb habe ich das Vorstandsressort „Journal pharmazeutische medizin“ inne und schreibe nach wie vor das Editorial zu jedem Heft. Es macht mir Freude, die Artikel zu sortieren, gemeinsame Themen zu finden und daraus eine Art „Motto“ für das Heft zu entwickeln. Auch finde ich es immer interessant, über meinen Tellerrand zu blicken und mich über Themen zu informieren, von denen ich noch nichts oder nur sehr wenig weiß.

pharmazeutische medizin: Wenn Ihnen ein Medikament verordnet wird – gehen Sie damit heute anders um als zu den Zeiten, als Sie von Pharmakovigilanz noch nichts wussten?

Dr. Susanne Kienzle-Horn: Natürlich bin ich als Ärztin besonders kritisch und würde bei jeder Verordnung mit diskutieren, welches Medikament geeignet erscheint. Ich erfreue mich aber glücklicherweise bester Gesundheit und kann mich momentan nicht einmal erinnern, wann ich das letzte Mal ein Medikament eingenommen habe. Hinzu kommt, dass ich mit einem Arzt verheiratet bin, der unter anderem die Zusatzbezeichnung „Naturheilverfahren“ hat. Wenn ich selbst nicht mehr weiterweiß, frage ich einfach ihn um Rat.

Das Interview führte Eckhard Böttcher-Bühler. Sie werden in der nächsten Ausgabe der „pharmazeutische medizin“ fortgesetzt.

AUS DEN FACHBEREICHEN DER DGPharMed

Beachten Sie in diesem Heft bitte die Beiträge aus den Fachbereichen der DGPharMed.

AUS DEM FACHBEREICH „PHARMAKOVIGILANZ“:

Pharmacovigilance UP TO DATE | Dr. Monika Boos | Seite 164 ff.

Der DGPharMed-Fachbereich Pharmakovigilanz stellt sich vor | Seite 188 ff.

Veranstaltungen

Die DGPharMed lädt ein

23. OKTOBER 2017 | MANNHEIM

31. Treffen des DGPharMed-Arbeitskreises Südwest

Thema: NIS – methodische Standards, Aussagekraft und Stolpersteine | Referent: PD Dr. biol. hum. Benjamin Mayer, Universität Ulm | Wann: (14.00) 15.00–18.00 Uhr | Best Western Delta Park Hotel, Keplerstraße 24, 68165 Mannheim, Raum Galilei.

13. NOVEMBER 2017 | MANNHEIM

32. Treffen des DGPharMed-Arbeitskreises Südwest

Thema: neue EU Guideline / Risikobewertung / Prädiktivität von Befunden / wie man Toxstudien aussagekräftig machen kann und sollte | Referentin: Dr. Stephanie Plassmann, PreClinical Safety (PCS) Consultants Ltd, Basel, Schweiz | Details zu dieser Veranstaltung in Kürze im Internet unter www.dgpharmed.de im Menü „VERANSTALTUNGEN“.

22. NOVEMBER 2017 | München

74. DGPharMed-Arbeitskreistreffen Bayern

Thema: Viertes Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften | Referent: Dr. Jens Peters, Head of Clinical Research, Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, Berlin | Wann: (17.00) 18.00–20.15 Uhr | Wo: Künstlerhaus, Lenbachplatz 8, 80333 München, Millerzimmer !!! ACHTUNG: NEUER VERANSTALTUNGSORT !!!

29. NOVEMBER 2017 | BERLIN

45. Treffen des DGPharMed-Arbeitskreises Berlin-Brandenburg

Thema: Datenschutz in klinischen Prüfungen – was ist zu beachten | Referent: Dr. Christian von Dewitz | Details zu dieser Veranstaltung in Kürze im Internet unter www.dgpharmed.de im Menü „VERANSTALTUNGEN“.

HINWEIS

Details zu den hier genannten Veranstaltungen sind im Internet unter www.dgpharmed.de/veranstaltungen verfügbar oder unter dem bei der jeweiligen Veranstaltung genannten Link.

Die DGPharMed-Arbeitskreise sind offene Foren für alle, die Interesse an Fachvorträgen haben und den fachlichen Austausch suchen.

22./23. MÄRZ 2018 | BERLIN

34. Jahreskongress Pharmazeutische Medizin

Arzneimittel- und Medizinproduktentwicklung: clever and smart! | Wo: Steigenberger Hotel am Kanzleramt, Ella-Trebe-Straße 5, 10557 Berlin | Details zu dieser Veranstaltung in Kürze im Internet unter www.dgpharmed.de im Menü „VERANSTALTUNGEN“.

Kontaktadresse

Geschäftsstelle

Deutsche Gesellschaft für
Pharmazeutische Medizin e.V.
(DGPharMed)

Ansprechpartnerin:
Irina Handorf
Panoramastraße 1, 10178 Berlin

Tel.: +49 30 55579855
Fax: +49 30 55579856

info@dgpharmed.de
www.dgpharmed.de

HINWEIS

- Die DGPharMed wird künftig nur noch per E-Mail zu Mitgliederversammlungen einladen. Bitte informieren Sie die Geschäftsstelle über Ihre aktuelle E-Mail-Kontaktadresse, sofern diese nicht bereits vorliegt. Vielen Dank.
- Bei Umzug ist die Meldung der neuen Post-Adresse für den Versand des DGPharMed-Journals „pharmazeutische medizin“ erbeten.
- Bei Firmenwechsel bitten wir um die Bekanntgabe des neuen Arbeitgebers.
- Bei Kontowechsel denken Sie bitte an die Zusendung einer aktualisierten Einzugsermächtigung für den DGPharMed-Mitgliedsbeitrag.

Mit entsprechenden Mitteilungen unterstützen Sie die DGPharMed-Geschäftsstelle. Kontakt: info@dgpharmed.de

Der DGPharMed-Fachbereich Pharmakovigilanz stellt sich vor

In Fachbereichen befasst sich die DGPharMed mit aktuellen und relevanten Fachthemen. Die Fachbereiche arbeiten kontinuierlich an langfristig relevanten Aufgabengebieten der pharmazeutischen Medizin (für Arzneimittel und Medizinprodukte), der klinischen Forschung und verwandten Bereichen. Dazu werden die Fachbereiche vom Bundesvorstand unbefristet eingesetzt.

Der Fachbereich Pharmakovigilanz befasst sich schwerpunktmäßig mit allen Belangen der Arzneimittelsicherheit und bietet allen Interessierten eine Plattform zum Austausch von Kenntnissen, Erfahrungen und aktuellen Entwicklungen.

Unser Motto lautet:

„Bei Fragen zur Arzneimittelsicherheit wenden Sie sich an Ihren Fachbereich Pharmakovigilanz“

Wir vom Fachbereich Pharmakovigilanz

- bieten allen DGPharMed-Mitgliedern kompetente Unterstützung in allen sicherheitsrelevanten Fragen zu Arzneimitteln und Medizinprodukten vor und nach der Zulassung
- bringen uns aktiv in die Gestaltung der Pharmakovigilanz in Europa ein
- fördern den interdisziplinären Austausch und steigern das Bewusstsein für sicherheitsrelevante Fragen zu Arzneimitteln und Medizinprodukten

Sie sind herzlich eingeladen

- jederzeit auf unserer Intranet-Seite und dem dortigen Informationsangebot vorbeizuschauen
- uns und unsere Kompetenzen auf ganz unterschiedlichen Gebieten der Pharmakovigilanz für Ihre Fragen in Anspruch zu nehmen
- uns Ihre Ideen für neue Projekte mitzuteilen, denen wir uns im Fachbereich widmen sollten
- bei uns im Fachbereich aktiv mitzuarbeiten



Dr. med. Monika Boos, LL.M. ist pharmazeutisch-technische Assistentin, promovierte Medizinerin und Master of Laws. Nach langjährigen Tätigkeiten in der deutschen, europäischen und globalen Arzneimittelsicherheit internationaler Pharmaunternehmen mit Hauptsitz in Deutschland, Japan und Schweden (u. a. als deutsche Stufenplanbeauftragte, Deputy EUQPPV und Head of global PV) berät und unterstützt sie mit Ihrem Unternehmen »BoosConsulting – Pharmacovigilance by Passion!« seit einigen Jahren Pharma- und Biotech-Unternehmen bei der Umsetzung regulatorischer Anforderungen in den Bereichen Pharmakovigilanz und Pharmarecht.

Frau Dr. Boos ist Sprecherin des Fachbereichs Pharmakovigilanz und steht neben allgemeinen Anfragen an den Fachbereiche insbesondere für alle Fragen rund um die Pharmakovigilanz-Anforderungen auf deutscher und europäischer Ebene (z. B. Signalerkennung und -bewertung, Risikominimierung, PSURs, RMPs, DSURs, PASS/PAES, Audits/Inspektionen, PV-Verträge, PV-Schulungen, PV SOPs, EUQPPV/Stufenplanbeauftragter, PSMF) zur Verfügung.



Dr. rer. nat. Carsten Wieser ist DGPharMed Mitglied seit 2012 und Mitbegründer des Fachbereichs Pharmakovigilanz. Er studierte Pharmazie und promovierte am Institut für Klinische und Molekulare Virologie, Erlangen. Er ist seit mehr als 12 Jahren in der pharmazeutischen Industrie tätig, derzeit als Leiter Zulassung und Arzneimittelsicherheit einschließlich der Funktionen als Stufenplanbeauftragter und Informationsbeauftragter (Packmittel). Neben der DGPharMed engagiert er sich auch in der Fort- und Weiterbildung im Gebiet Pharmakovigilanz.



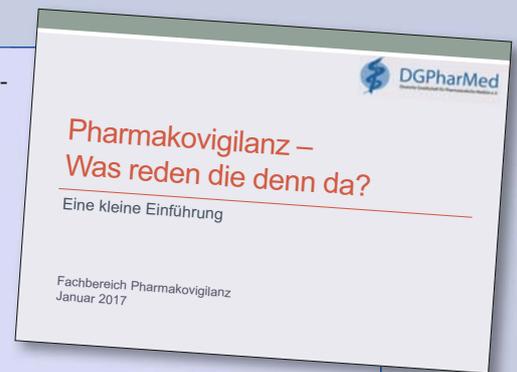
Dr. med. Dipl.-Inf. Susanne Kienzle-Horn ist Ärztin und Informatikerin und seit 25 Jahren in der Pharmaindustrie tätig. Nach verschiedenen Tätigkeiten bei Marion Merrell Dow, Euro Bio-Pharm und Merz gründete sie 2001 eine Dienstleistungsfirma, die sich auf den Bereich Pharmakovigilanz spezialisiert hat. Sie ist QPPV und Stufenplanbeauftragte für mehrere Firmen und betreut außerdem die Pharmakovigilanzaspekte von klinischen Studien. Daneben engagiert sie sich in der Aus-, Fort- und Weiterbildung in ihrem Spezialgebiet.

Der Fachbereich Pharmakovigilanz hat eine Einführung in die Arzneimittelsicherheit erarbeitet, die sich an Angehörige der Gesundheitsberufe richtet.

Unter dem Titel „Pharmakovigilanz – Was reden die denn da?“

- werden Grundbegriffe der Arzneimittelsicherheit verständlich erklärt
- wird gezeigt, warum Arzneimittelsicherheit wichtig ist
- wird dargelegt, welche Pharmakovigilanz-Aktivitäten in pharmazeutischen Unternehmen stattfinden (müssen)
- werden Informationsquellen aufgezeigt sowie Dokumentations- und Meldepflichten erläutert
- erfährt der Teilnehmer, warum Unternehmen „Rote-Hand“-Briefe und Schulungsmaterialien versenden (und warum diese nichts mit Arzneimittelwerbung zu tun haben)

Die Schulung ist primär dazu gedacht, Neu- und Quereinsteigern (z. B. in Arztpraxen, Prüfzentren oder Interessenverbänden) etwaige Berührungspunkte mit dem Gebiet der Pharmakovigilanz zu nehmen, und beinhaltet alles, was Sie schon immer über Arzneimittelsicherheit wissen wollten (aber bisher vielleicht nicht zu fragen wagten). Wenn Sie Interesse an dieser Schulung haben, kontaktieren Sie den Fachbereich Pharmakovigilanz gerne unter PV@DGPharMed.de via E-Mail.



Wussten Sie schon?

- Im Journal „pharmazeutische medizin“ erscheint seit vielen Jahren regelmäßig die Kolumne „Pharmacovigilance UP TO DATE“, die über aktuelle Entwicklungen und Neuerungen auf dem Gebiet der Arzneimittelsicherheit in Deutschland und Europa informiert.
- Der FB Pharmakovigilanz hat sich an der Kommentierung des Entwurfs zum 4. AMG-Änderungsgesetz beteiligt und so aktiv Einfluss auf die Implementierung der EU-Verordnung 536/2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln in Deutschland genommen.
- Der FB Pharmakovigilanz erarbeitet aktuell einen Pharmakovigilanz-Mustervertrag (SDEA / PVA), der zusammen mit einer Checkliste an gängige Vertragsituationen angepasst werden kann und interessierten DGPharMed-Mitgliedern auf Anfrage zur Verfügung gestellt werden soll.
- Der FB Pharmakovigilanz stellt derzeit einen Leitfaden zusammen, der kleinen Unternehmen helfen soll, die relevanten Basisanforderungen der Arzneimittelsicherheit zu implementieren (d.h. das „Must Have“ vom „Nice to Have“ zu unterscheiden).



Dr. rer. nat. Manuela Stierl war als promovierte Biophysikerin drei Jahre lang in der Pharmakovigilanz tätig. Ihre Expertise umfasst die Bewertung und Management von Einzelfallberichten aus klinischen Studien, Post-Marketing, sowie Literaturberichten. Dabei liegt ihr Schwerpunkt auf Vakzinen und den entsprechenden Anforderungen in der PV. Auch bezüglich PV-Datenbanken (Oracle / Argus), Fallmeldungen (E2B), MedDRA Coding und Narrative Writing bringt sie entsprechende Erfahrungen in den Fachbereich ein.



Dr. med. vet. Sabine Poltermann wechselte nach ihrer Promotion am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg und einem Praxisjahr in der Kleintiermedizin in die Industrie. Über verschiedene Bereiche wie CRO, Generika-Unternehmen und Originator sammelte sie über mehrere Jahre Erfahrung in der Pharmakovigilanz. Nach einem Aufenthalt in Panama als Regional Drug Safety Lead wechselte sie 2012 zur Novartis Pharma in Nürnberg, wo sie im Bereich Drug Safety für den Bereich Patient Support und Market Research Programs, Social Media, Digital und RMP zuständig war. Seit Anfang 2017 ist die promovierte Veterinärin Head Scientific Product Information und Informationsbeauftragte der Novartis Pharma Nürnberg.



Dr. med. Heinz Weidenthaler verfügt über mehr als 15 Jahre Erfahrung in der Pharmakovigilanz. Nach begonnener Facharztausbildung in der Psychiatrie und Tätigkeit als Prüfarzt in Phase III- und Phase IV-Studien wechselte er in die Industrie und war von 2002 bis 2009 bei der Novartis Pharma GmbH in Nürnberg als Medical Safety Expert tätig. Von 2009 bis 2013 war er QPPV und Director Pharmacovigilance bei der Medigene AG. Seit 2013 ist er bei der Bavarian Nordic GmbH, Martinsried, als QPPV und Director Pharmacovigilance tätig. Sein Verantwortungsbereich umfasst Impfstoffe, sowohl im zugelassenen Bereich als auch in der klinischen Entwicklung. Den Fachbereich unterstützt er mit seinen Erfahrungen in den Bereichen Pharmakovigilanz-System / PSMF, QPPV (Pflichten, Verantwortlichkeiten), Risikomanagement-Pläne, risikominimierende Maßnahmen, Nutzen-Risiko-Bewertung (Schwerpunkt Impfstoffe und onkologische Produkte), periodische Berichte (PSUR/DSUR) sowie Pharmakovigilanz in klinischen Studien (Medical Monitoring, SUSAR-Reporting).

Lust, bei uns mitzumachen? Neue Projekt-Ideen für uns?

Kontaktieren Sie gerne die Sprecherin des Fachbereichs oder senden Sie Ihre Anfrage an PV@DGPharMed.de

CentTrial GmbH

MONATLICH | TÜBINGEN, STUTTGART
**AMG-Grundlagen-, Aufbau-,
 Auffrischkurs und AMG-
 Update gem. aktuellen Empfeh-
 lungen der Bundesärztekammer
 (GCP-Training)**

MONATLICH | TÜBINGEN, STUTTGART
**MPG-Grundlagen-, Aufbau-,
 Auffrischkurs und MPG-
 Update gem. aktuellen Empfeh-
 lungen der Bundesärztekammer
 (MPG-Training)**

MONATLICH | MÜNCHEN
**Informationsabend zum MSc –
 Clinical Research**
 Start am 26.10.2017
 Akkreditierter, berufsbegleitender
 Universitätslehrgang

14. NOVEMBER 2017 | TÜBINGEN
**Outsourcing von klinischen
 Prüfungen – Chancen, Risiken &
 effektives CRO-Management**

20. NOVEMBER 2017 | TÜBINGEN
**Intensivseminar – Gezielte Vorbe-
 reitung auf GCP-Inspektionen in
 klinischen Studien nach dem AMG**

27. NOVEMBER 2017 | TÜBINGEN
Einführung in die Statistik

29. NOVEMBER 2017 | TÜBINGEN
GCP-Training Refresher für CRAs

5. DEZEMBER 2017 | TÜBINGEN
**Intensivseminar Kostenkalkulation
 und Vertragsgestaltung in
 klinischen Studien**

11. DEZEMBER 2017 | TÜBINGEN
**Treffpunkt Medical Device
 Regulation – MDR**

11. DEZEMBER 2017 | TÜBINGEN
**Intensivseminar Studienaudits
 in Prüfzentren**

11.–13. DEZEMBER 2017 | TÜBINGEN
**GCP-Compliance Manager
 Qualitätsmanagement in KLiFO**
 3-tägiger Lehrgang

12. DEZEMBER 2017 | TÜBINGEN
**Intensivseminar – Gezielte
 Vorbereitung auf Inspektionen
 in klinischen Prüfungen nach
 dem Medizinproduktegesetz**

18.–20. DEZEMBER 2017 | TÜBINGEN
Clinical Data Manager
 3-tägiger Lehrgang zum
 qualifizierten klinischen Datenmanager

19. DEZEMBER 2017 | TÜBINGEN
**Intensivseminar Risikobasiertes
 Monitoring**

29./30. JANUAR 2018 | TÜBINGEN
GCP-Training für Study Nurses

VERANSTALTER



Centrial GmbH
 Paul-Ehrlich-Straße 5
 72076 Tübingen
 Tel.: 07071 9992-250/-251/-252
 Fax: 07071 9992-299
 fortbildung@centrial.de
 www.centrial.de

FORUM · Institut für Management GmbH

27.–29. NOVEMBER 2017 | AMSTERDAM
**EU Regulatory Affairs
 Introductory Training Course**

27. NOVEMBER – 1. DEZEMBER 2017 | KÖLN
Ausbildung zum Drug Safety Manager

4. DEZEMBER 2017 | BONN
Regulatory Affairs in der Affiliate

4. DEZEMBER 2017 | BERLIN
**BREXIT – Ihre To-dos im
 Healthcare-Business bis 2019**

5. DEZEMBER 2017 | FRANKFURT AM MAIN
**ExpertFORUM für
 Informationsbeauftragte 2017**

5. DEZEMBER 2017 | FRANKFURT AM MAIN
**Werbeaussagen absichern &
 verteidigen**

5./6. DEZEMBER 2017 | STUTTGART
Fachwissen Pharma

11.–13. DEZEMBER 2017 | HEIDELBERG
Intensivlehrgang Onkologie

15. DEZEMBER 2017 | FRANKFURT AM MAIN
Großhandelsbeauftragte

30. JANUAR 2018 | FRANKFURT AM MAIN
**Regulatory Intelligence – Supporting
 R&D Evidence Generation**

30./31. JANUAR 2018 | BONN
Qualitätsbedingte Variations

31. JANUAR 2018 | STUTTGART
Gut vorbereitet auf GCP-Inspektionen

19. FEBRUAR 2018 | FRANKFURT AM MAIN
**Externe Mitarbeiter im
 Onsite-Monitoring**

VERANSTALTER



**Forum · Institut für
 Management GmbH**
 Vangerowstraße 18
 69115 Heidelberg
 Tel.: 06221 500-680
 Fax: 06221 500-618
 h.wolf-klein@forum-institut.de
 www.forum-institut.de

Clinrex GmbH

7. NOVEMBER 2017 | MÜNCHEN

Studienassistentz bei Sponsor/CRO:
Was Sie über GCP wissen sollten

13. NOVEMBER 2017 | MÜNCHEN

Investigator Initiated Trials (IITs)

28. NOVEMBER 2017 | MÜNCHEN

Nicht-interventionelle Studien (NIS)

11./12. DEZEMBER 2017 (1,5 TAGE) | MÜNCHEN

Project Management in Clinical
Trials/Working with CROs

13. DEZEMBER 2017 | MÜNCHEN

GCP Refresher:

- › EU Clinical Trials Regulation inkl.
4. AMG-Änderungsgesetz
- › ICH-GCP Addendum
- › Aktuelle Fragen zu GCP/AMG

19. FEBRUAR 2018 | MÜNCHEN

GCP Basis: › ICH-GCP inkl. Addendum
› EU Gesetzgebung zur klinischen
Prüfung am Menschen inkl. EU
Clinical Trials Regulation (536/2014)
› Einblick in FDA-Vorgaben

5. MÄRZ 2018 | MÜNCHEN

GCP Refresher:

- › EU Clinical Trials Regulation
(536/2014)
- › ICH-GCP Addendum
- › Aktuelle Fragen zu GCP/AMG
inkl. Inspektions-Befunde

11. APRIL 2018 | MÜNCHEN

Studienassistentz bei Sponsor/CRO:
Was Sie über GCP wissen sollten

18. APRIL 2018 | MÜNCHEN

Nicht-interventionelle Studien (NIS)

23./24. APRIL 2018 (2 TAGE) | MÜNCHEN

Grundkurs:

Planung, Durchführung und Aus-
wertung von klinischen Prüfungen

7. MAI 2018 | MÜNCHEN

Investigator Initiated Trials (IITs)

11. JUNI 2018 | MÜNCHEN

Die klinische Prüfung in Deutsch-
land nach der EU Verordnung
536/2014 und den Durchführungs-
regelungen im AMG

13./14. JUNI 2018 (1,5 TAGE) | MÜNCHEN

Project Management in Clinical
Trials/Working with CROs

NACH VEREINBARUNG

Biometrie leicht gemacht –
inklusive CDISC-Einführung

Onkologie für Nicht-Mediziner

Grundlagenkurs für Prüfer und
Mitglieder der Prüfgruppe zur
klinischen Prüfung von Arzneimitteln

Audits und Inspektionen

VERANSTALTER

Clinrex GmbH

Rosenkavalierplatz 12

81925 München

Tel.: 089 929287-0

Fax: 089 929287-50

info@clinrex.com

www.clinrex.com



Clinrex GmbH

PHARMAAKADEMIE

3./4. NOVEMBER 2017 | KÖLN

GCP Training für Prüfärzte und
Studienpersonal, Basis- & Aufbaukurs

10./11. NOVEMBER 2017 | HAMBURG

GCP Training für Prüfärzte und
Studienpersonal, Basis- & Aufbaukurs

15. NOVEMBER 2017 | BERLIN

Risk Management

24./25. NOVEMBER 2017 | MANNHEIM

GCP Training für Prüfärzte und
Studienpersonal, Basis- & Aufbaukurs

1./2. DEZEMBER 2017 | BERLIN

GCP Training für Prüfärzte und
Studienpersonal, Basis- & Aufbaukurs

8./9. DEZEMBER 2017 | MÜNCHEN

GCP Training für Prüfärzte und
Studienpersonal, Basis- & Aufbaukurs

12./13. JANUAR 2018 | MANNHEIM

GCP Training für Prüfärzte und
Studienpersonal, Basis- & Aufbaukurs

17. JANUAR 2018 | BERLIN

Risk Management

19./20. JANUAR 2018 | MANNHEIM

GCP Training für Prüfärzte und
Studienpersonal, Basis- & Aufbaukurs

26./27. JANUAR 2018 | NÜRNBERG

GCP Training für Prüfärzte und
Studienpersonal, Basis- & Aufbaukurs

2./3. FEBRUAR 2018 | LEIPZIG

GCP Training für Prüfärzte und
Studienpersonal, Basis- & Aufbaukurs

9./10. FEBRUAR 2018 | ESSEN

GCP Training für Prüfärzte und
Studienpersonal, Basis- & Aufbaukurs

13./14. FEBRUAR 2018 | BERLIN

Clinical Project Management

2./3. MÄRZ 2018 | BERLIN

GCP Training für Prüfärzte und
Studienpersonal, Basis- & Aufbaukurs

Inhouse-Seminare ab
3 Personen möglich

GCP Refresher-Kurs online

VERANSTALTER

Pharmaakademie
GmbH & Co. KG

Gerberstraße 15

04105 Leipzig

Tel.: 0341 993814-0

Fax: 0341 993814-19

kontakt@pharmaakademie.com

www.pharmaakademie.com



LuSciMED Akademie

14. NOVEMBER 2017 | FRANKFURT AM MAIN
Klinische Prüfungen mit Arzneimitteln: GCP-Update-Kurs für Prüfer, Stellvertreter & Mitglieder der Prüfgruppe

15. NOVEMBER 2017 | FRANKFURT AM MAIN
Korruption im Gesundheitswesen – Forschungsverträge auf dem Prüfstand

16. NOVEMBER 2017 | FRANKFURT AM MAIN
Nicht-kommerzielle klinische Prüfungen (IITs) – unter Berücksichtigung der neuen EU-Verordnung

5. DEZEMBER 2017 | FRANKFURT AM MAIN
Pharmacovigilance: News 2017/18

6./7. MÄRZ 2018 | FRANKFURT AM MAIN
Klinische Prüfungen mit Medizinprodukten

VERANSTALTER

LuSciMED Akademie – Daniela Schmale & Elke de Vries GbR
 Södeler Weg 13a
 61231 Bad Nauheim
 Tel.: 06032 3495-773
 Fax: 06032 3495-774
 schmale@luscimed.de
 www.luscimed.de



Impressum

pharmazeutische medizin – ISSN 2191-6039

Herausgeber

DeGePe GmbH
 Paulusstraße 1
 40237 Düsseldorf
 Tel.: 0211 417439140
 Fax: 0211 417439149

im Auftrag der: DGPharMed – Deutsche Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e.V.; info@dgpharmed.de www.dgpharmed.de

Schriftleitung

(verantwortlich i.S.d.P.)
 Dr. Susanne Kienzle-Horn
 SCRATCH Pharmacovigilance GmbH
 Schlossstraße 25
 35510 Butzbach
 Tel.: 06033 7453550
 Fax: 06033 7453559
 kontakt@scratch-pv.com

Redaktionsleitung

Eckhard Böttcher-Bühler (BöBü)
 Gründlachstraße 25
 90542 Eckental
 Tel.: 09126 287988
 Fax: 09126 287989
 boebue@boebue.de

Bezieher

Für Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e.V. (DGPharMed) und der Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e.V. (GPMed), Österreich, kostenlos. Für Nichtmitglieder beträgt der jährliche Abopreis 96,- € inkl. MwSt. und Versandkosten.

Erscheinungsplan

3x pro Jahr – jeweils Anfang der Monate März, Juni, Oktober; Redaktionsschluss ist

6 Wochen vor Erscheinen. Thema, Inhalt und Umfang von Beiträgen, die Sie für die „pharmazeutische medizin“ beisteuern wollen, sprechen Sie bitte mit der Schrift- bzw. Redaktionsleitung ab. Um die nächste Ausgabe zu erreichen, sollten Texte und Themenvorschläge so früh wie möglich vor dem jeweiligen Redaktionsschluss-Termin abgesprochen, angemeldet bzw. eingereicht werden, spätestens 6 Wochen vor Erscheinen.

Verlag

OEMUS MEDIA AG
 Holbeinstraße 29, 04229 Leipzig
 Tel.: 0341 48474-0, Fax: 0341 48474-290
 info@oemus-media.de

Objektbetreuung

Leitung
 Dr. Torsten Hartmann
 Tel.: 0341 48474-0

Anzeigen

Katrin Wolters
 Tel.: 0211 417439140
 Fax: 0211 417439149
 anzeigen@degepe.eu

Redaktionsassistentz

Antje Isbaner
 Tel.: 0341 48474-120
 a.isbaner@oemus-media.de

Grafik/Layout

Stephan Krause
 Tel.: 0341 48474-137
 s.krause@oemus-media.de

Druck/Versand

Silber Druck oHG
 Am Waldstrauch 1
 34266 Niestetal
 Tel.: 0561 52007-0
 Fax: 0561 52007-20
 info@silberdruck.de

Zur Beachtung

Für unaufgefordert eingesandte Manuskripte, Bücher und Fotomaterial übernimmt die Redaktion keine Haftung, ein Anspruch auf Rücksendung besteht nicht. Bei Einsendungen an die Redaktion wird das Einverständnis zur vollen oder auszugsweisen Veröffentlichung vorausgesetzt, soweit nicht anders vereinbart. Mit Einsenden von Manuskripten gehen das Recht zur Veröffentlichung wie auch die Rechte zur Übersetzung, zur Vergabe von Nachdruckrechten in deutscher oder anderer Sprache, zur elektronischen Speicherung in Datenbanken, zur Herstellung von Sonderdrucken und Fotokopien an den Herausgeber über. Herausgeber und OEMUS MEDIA AG übernehmen keine Gewähr für Inhalt und Richtigkeit der Beiträge und Anzeigen, mit dem Abdruck der Anzeigen wird keine Empfehlung für die Inserenten ausgesprochen. Für Fehler wird nicht gehaftet. Die Haftung ist auf Vorsatz und grobe Fahrlässigkeit beschränkt. Gezeichnete Artikel geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Nachdruck, Übersetzung oder Vervielfältigung von Artikeln oder Abbildungen in dieser Ausgabe sind nur mit schriftlicher Genehmigung des Herausgebers gestattet. Für Unternehmens-, Verbands- und Marktinformationen wird keine Gewähr übernommen. Eine Haftung für Folgen aus unrichtigen oder fehlerhaften Darstellungen wird in jedem Fall ausgeschlossen. Alle Rechte sind vorbehalten. Copyright DeGePe GmbH, Düsseldorf.



DGPharMed
 Deutsche Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e.V.

DGPharMed-Workshop

Pharmakovigilanz nach der Zulassung – was man wirklich braucht

23. Februar 2018, Frankfurt am Main



Inhalte Pharmakovigilanz – Programm

Pharmakovigilanz nach der Zulassung – Warum eigentlich?

- Hintergrund und Zweck
- Regularien der EU: die GVP Module
- Regularien in Deutschland: das AMG

Qualified Person Responsible for Pharmacovigilance (QPPV) und Stufenplanbeauftragter

- Gemeinsamkeiten
- Abgrenzungen und Unterschiede (mit Übung)

Das PV System und sein PSMF

- Das Pharmacovigilance System Master File
 - Aufbau
 - Verwaltung
 - Der Link zu den SOPs (mit Übung)
 - Grundlage für Audit und Inspektion
- Einzelfallbearbeitung
 - Spontanmeldewesen (inkl. Behördenfälle, Consumer Reports)
 - Literatur- und Internetrecherche
 - Nicht interventionelle Studien
 - Meldeverfahren und -fristen
- Periodische Berichte
 - EURD Liste und Vorlagefristen
 - Aufbau eines PSURs (im Format des Periodic Benefit Risk Evaluation Reports)
 - Einreichung und PSUR Repository
 - Bewertungsverfahren
- Kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses
 - Signal- und Risiko-Management
 - Pharmakovigilanz-Maßnahmen und Risiko-Minimierung
 - Kommunikation von „Safety Concerns“

DGPharMed – Deutsche Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e.V.

Geschäftsstelle, Panoramastr. 1, 10178 Berlin
Tel.: 030 555 798 55 | Fax.: 030 555 798 56
info@dgpharmed.de | www.dgpharmed.de

Das detaillierte Programm
liegt dieser Publikation bei!



© Dean Diederichsen/istock.com

bioskin®

unique in dermatology research

THE EXPERT IN DERMATOLOGICAL TRIALS



WHERE
PASSION
BECOMES
QUALITY



YOUR
PARTNER FOR
DERMATOLOGICAL
TRIALS

25
1992-2017
bioskin®



Established in 1992, bioskin is a full-service CRO dedicated to dermatology. We plan and conduct clinical trials for pharmaceuticals, medical devices, food supplements and dermocosmetics.

- Phase I and Proof-of-Concept studies at our Research Center
- Phase II - IV multinational trials
- Clinical Trial Management
- Monitoring
- Data Management
- Statistics
- Medical Writing
- Regulatory and Consulting
- Audits

bioskin GmbH

Burchardstrasse 17 · 20095 Hamburg, Germany

Phone: +49-40-606897-0 · Fax: +49-40-606897-30

Email: info@bioskinCRO.com

www.bioskinCRO.com