

pharmazeutische medizin 2



RECHT

Schon wieder ein Stärkungsgesetz:
Die wichtigsten Neuregelungen
durch das GKV-AMVSG

Das 4. AMG-Änderungsgesetz –
Wo stehen wir derzeit?

The new Medical Device
Regulation 2017/745

ZUR SACHE

Was genau sagt ein nicht belegter
Zusatznutzen über ein Arzneimittel aus?



DGPharMed

Deutsche Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e.V.



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

Recht und Links



Dr. Susanne Kienzle-Horn

Liebe Mitglieder, liebe Kolleginnen und Kollegen,
 „Recht“ – das ist das Schwerpunktthema in der vorliegenden Ausgabe der „pm“, denn hierzu gibt es einige Neuigkeiten. Und natürlich stellt sich – wie bei jeder Gesetzesänderung – die Frage, was das für Auswirkungen auf uns bzw. auf unsere Arbeit hat. Insofern haben wir einige hoffentlich für Sie nützliche Beschreibungen zusammengetragen.

Recht

Die Neuregelungen durch das Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV haben weitreichende Folgen und werden von zwei Beiträgen in diesem Heft näher beleuchtet. Während Bibiane Schulte-Bosse (Seite 76) die wichtigsten, durch die Neuregelungen verursachten Änderungen schlaglichtartig darstellt, greift Manuela Bamberger (Seite 68) den Aspekt heraus, welche Gründe zur Ablehnung eines Zusatznutzens führen und welche Konsequenzen sich für das geplante Arztinformationssystem ergeben könnten. In einem weiteren Beitrag erklärt Bibiane Schulte-Bosse dann (Seite 90), warum eine Entscheidung des Landesozialgerichts Berlin-Brandenburg zu einem erstattungsbetragsgeregelten Arzneimittel für Turbulenzen sorgt.

Susanna Dienemann (Seite 82) hält uns auf dem Laufenden, wo wir in Bezug auf das 4. AMG Änderungsgesetz und den darin enthaltenen Gesetzesänderungen zur klinischen Prüfung stehen. Dr. Mathias Klümper (Seite 86) hat in seiner Kolumne „Recht § Regularien“ die wichtigsten aktuellen Rechtsentwicklungen mit Relevanz für die Entwicklung, Zulassung und Vermarktung von Arzneimitteln und Medizinprodukten zusammengefasst und reflektiert die möglichen Folgen des Brexit für die Pharmaindustrie. Und schließlich erläutert Dr. Heidrun Schwabedissen (Seite 110) den interessierten Lesern, welche Auswirkungen die neue Medizinprodukte-Verordnung auf die klinische Untersuchung und Auswertung von Medizinprodukten haben.

Links

Nützliche Links und praxisnahe Beschreibungen aus unterschiedlichen Teilbereichen der klinischen Entwicklung finden sich in den Rubriken „Berichte, Analysen, Meinungen“ sowie „Arzneimittelsicherheit“. So berichtet Dr. Gabriele Dallmann (Seite 92) über praktische Erfahrungen und Spielregeln im Umgang mit den Behörden in der EU und den USA beim „Scientific Advice“.

Sonja Gomez Perez (Seite 100) erklärt im zweiten Teil ihres Beitrags, wie aus einem unerwünschten Ereignis eine unerwünschte Arzneimittelwirkung wird. Und die neuesten Entwicklungen bei den Pharmakovigilanz-Regularien fasst die Kolumne „Pharmacovigilance Up to Date“ von Dr. Monika Boos zusammen (Seite 106).

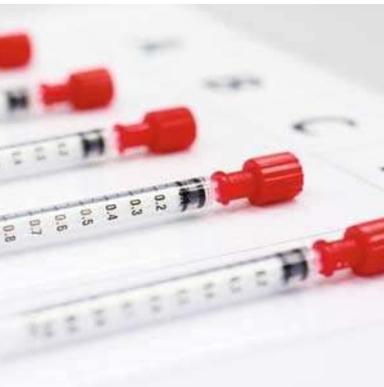
In DGPharMed INTERN stellen wir Ihnen die Mitglieder des neuen DGPharMed-Vorstands vor und berichten über die Mitgliederversammlung. Beachten Sie in dieser Rubrik bitte auch die Hinweise auf die nächsten DGPharMed-Veranstaltungen (Seite 124) – es wäre schön, Sie auf der einen oder der anderen Veranstaltung begrüßen zu können.

Sicherlich ist auch für Sie etwas Interessantes in dieser Ausgabe der „pm“ enthalten. Ich wünsche Ihnen interessante Lesestunden und eine schöne Sommerzeit. Im Herbst – Anfang Oktober – präsentieren wir Ihnen dann die nächste Ausgabe.

Herzlichst

Ihre

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



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



EDITORIAL

- 65 **Recht und Links**
I Dr. Susanne Kienzle-Horn

ZUR SACHE

- 68 **Was genau sagt ein nicht belegter Zusatznutzen über ein Arzneimittel aus?**
I Dr. Manuela Bamberger

RECHT

- 76 **Schon wieder ein Stärkungsgesetz: Die wichtigsten Neuregelungen durch das GKV-AMVSG**
I Bibiane Schulte-Bosse
- 82 **Das 4. AMG-Änderungsgesetz – Wo stehen wir derzeit?**
I Susanna Dienemann
- Recht § Regularien UP TO DATE**
- 86 **I. Entwurf zur Klinische-Prüfungs-Verfahrensverordnung (KPVVO)**
I Dr. Mathias Klümper
- 87 **II. Zehn Jahre Rabattverträge für Arzneimittel**
I Dr. Mathias Klümper
- 88 **III. Die Folgen des Brexit für die Pharmaindustrie**
I Dr. Mathias Klümper
- 90 **Der Aufreger – Kein Mischpreis bei Arzneimitteln?**
I Bibiane Schulte-Bosse

BERICHTE + ANALYSEN + MEINUNGEN

- 92 **Scientific Advice in the EU and US: Practical Experience and Rules of the Game on Both Sides of the Atlantic**
I Dr. Gabriele Dallmann

ARZNEIMITTELSICHERHEIT

- 100 **Was macht ein unerwünschtes Ereignis zu einer unerwünschten Arzneimittelwirkung?**
I Sonja Gomez Perez
- 106 **Pharmacovigilance UP TO DATE**
I Dr. Monika Boos

MEDIZINPRODUKTE

- 110 **The new Medical Device Regulation 2017/745**
I Dr. Heidrun Schwabedissen

DGPHARMED INTERN

- 118 **Aus dem DGPharMed-Vorstand**
- 120 **Mitteilungen der Gesellschaft**
- 124 **Veranstaltungen – Die DGPharMed lädt ein**
- 124 **Kontaktadressen**

SERVICE

- 126 **Fortbildungstermine**
- 128 **Impressum**

Arzneimittel ohne Zusatznutzen im Arzteinformationssystem

Was genau sagt ein nicht belegter Zusatznutzen über ein Arzneimittel aus?

Die Verordnungsquoten von Arzneimitteln mit belegtem Zusatznutzen bleiben oft hinter den Versorgungserfordernissen zurück. Andere Arzneimittel werden wiederum häufig verordnet, obwohl ihr Zusatznutzen als nicht belegt gilt. Diese Diskrepanzen sollen durch ein Arzteinformationssystem beseitigt werden, das Ärzte über die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung und Wirtschaftlichkeitsaspekte informiert. Der folgende Artikel beschäftigt sich mit Gründen, die zur Ablehnung eines Zusatznutzens führen können. Darauf aufbauend werden mögliche Konsequenzen für das geplante Arzteinformationssystem diskutiert.

| Dr. Manuela Bamberger, Salzburg, Österreich



Hintergrund

Seit dem 1. Januar 2011 werden in Deutschland alle erstattungsfähigen Arzneimittel mit neu zugelassenen Wirkstoffen einer frühen Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) unterzogen. Das Ergebnis dieser Bewertung hat direkt Einfluss darauf, zu welchem Preis das Arzneimittel durch die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) erstattungsfähig ist.

Wird kein Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) festgestellt, so wird für dieses Arzneimittel ein Erstattungsbetrag festgesetzt, der maximal zu Jahrestherapiekosten der wirtschaftlichsten ZVT führt [1].

Wird der Zusatznutzen eines Arzneimittels nachgewiesen, vereinbart der Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-Spitzenverband) mit dem pharmazeutischen Unternehmer einen angemessenen Erstattungsbetrag. Dieser gilt einheitlich für alle Patientengruppen (Mischpreis).

Das Arzteinformationssystem

Wie der AMNOG-Report 2016 (AMNOG – Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz, Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes) der DAK-Gesundheit zeigte, hat das Ergebnis der frühen Nutzenbewertung keinen Einfluss auf das ärztliche Verordnungsverhalten. Die Verord-

nungszahlen von Arzneimitteln ohne belegten Zusatznutzen stiegen im gleichen Umfang an wie die Verordnungszahlen von Arzneimitteln mit bestätigtem Zusatznutzen [2].

Diese festgestellte unzureichende Umsetzung der frühen Nutzenbewertung in die Verordnungspraxis bezieht sich vorrangig auf Vertragsärzte der GKV. Eine Studie des wissenschaftlichen Instituts der privaten Krankenversicherung (PKV) ergab für die PKV höhere Marktanteile für Arzneimittel mit beträchtlichem Zusatznutzen. Die Autoren der Studie sehen die Ursache in den Steuerungsinstrumenten der GKV, die das ärztliche Verordnungsverhalten entsprechend des Wirtschaftlichkeitsgebotes beeinflussen [3].

Eine häufigere Verordnung von Arzneimitteln mit nachgewiesenem Zusatznutzen bzw. eine seltenere Verordnung von Arzneimitteln mit nicht belegtem Zusatznutzen soll durch ein Arzteinformationssystem erreicht werden. Dieses soll Ärzte über die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung und Wirtschaftlichkeitsaspekte informieren [4].

Im Folgenden werden Aspekte der frühen Nutzenbewertung dargestellt, die zur Ablehnung eines Zusatznutzens führen können und die für die Umsetzung des Arzteinformationssystems von Relevanz sein können.

Die frühe Nutzenbewertung

Die frühe Nutzenbewertung ist ...

- ein Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) ...
- in Bezug auf definierte patientenrelevante Endpunkte ...
- zum Zweck, einen am Zusatznutzen orientierten Preis zu erzielen („money for value“).

Die Bewertungen beziehen sich jeweils auf ein spezifisches Indikationsgebiet. Arzneimittel, die für mehrere Indikationen zugelassen sind, werden daher mehrfach bewertet. Dabei können die Bewertungsergebnisse ein und desselben Arzneimittels in verschiedenen Indikationen deutlich voneinander abweichen. Das Urteil „Zusatznutzen nicht belegt“ bezieht sich daher immer auf den Vergleich zur jeweiligen ZVT und auf einen ganz bestimmten Anwendungsbereich. Es lässt keine Rückschlüsse darüber zu, welche Vor- und Nachteile ein Arzneimittel im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen als der ZVT besitzt.

Im geplanten Arzteinformationssystem kann daher ohne weitere Informationen, etwa aus medizinischen Leitlinien, keine Einordnung eines Arzneimittels in das gesamte therapeutische Spektrum einer Erkrankung erfolgen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Aussage eines bestätigten oder nicht belegten Zusatznutzens

bezieht sich immer auf den Vergleich zur ZVT. In der Verfahrensordnung des G-BA ist festgelegt, dass eine ZVT grundsätzlich für das Anwendungsgebiet zugelassen sein muss. Vorzugsweise sollten Therapien ausgewählt werden, die sich in der praktischen Anwendung bewährt haben und für die Endpunktstudien vorliegen, sofern das Wirtschaftlichkeitsgebot nicht dagegenspricht [5].

Ist für das Anwendungsgebiet kein allgemein anerkannter Standard in der Therapie verfügbar, bestimmt der G-BA als ZVT eine „patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Beachtung des jeweiligen Zulassungsstatus“.

Die Verordnung eines Arzneimittels kann von der GKV als unwirtschaftlich interpretiert werden, wenn für bestimmte Patientensubgruppen kein Zusatznutzen bestätigt wurde [6]. Implizit wird dadurch ausgedrückt, dass die ZVT für diese Patientengruppen als die bessere (oder gleichwertige, aber wirtschaftlichere) Therapieoption angesehen wird.

Das IGES Institut wertete 115 schriftliche Stellungnahmen medizinisch-wissenschaftlicher Fachgesellschaften aus, die sich auf die Wahl der ZVT beziehen. Dabei zeigte sich, dass medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaften in 69 % der untersuchten Verfahren eine andere als die vom G-BA bestimmte ZVT bevorzugen. Ein häufig genannter Kritikpunkt war dabei, dass die ZVT nicht der Behandlungspraxis entspricht [7].

In Bezug auf das geplante Arzteinformationssystem muss von Fall zu Fall hinterfragt werden, inwiefern die ZVT tatsächlich eine praxistaugliche Behandlungsalternative darstellt.

Bewertungsrelevante Endpunkte

Der Zusatznutzen eines Arzneimittels wird anhand von patientenrelevanten Endpunkten in vier Bewertungskategorien ermittelt. Diese umfassen – jeweils bezogen auf den Vergleich zur ZVT:

- eine Verlängerung der Lebensdauer (Mortalität),
- eine Verringerung bestehender Symptome (Morbidity),

- eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und
- eine Verringerung von Nebenwirkungen.

Aus ärztlicher und Patientensicht können weitere Faktoren als relevant angesehen werden, etwa die Therapiezufriedenheit der Patienten oder eine veränderte Darreichungsform (Tablette statt Spritze). Diese Faktoren werden in der Bewertung des Zusatznutzens nicht erfasst.

Die Beschränkung auf die genannten vier Bewertungskategorien kann zum einen dahingehend interpretiert werden, konsistente Bewertungskriterien anzuwenden und somit unterschiedliche Arzneimittel und Indikationsgebiete gleich zu behandeln.

Zum anderen werden durch die enge Definition der bewertungsrelevanten Endpunkte die Grenzen der Zahlungsbereitschaft aufgezeigt. Nur wenn ein Zusatznutzen in Bezug auf die genannten bewertungsrelevanten Endpunkte belegt wurde, können Aufschläge auf den Preis der ZVT verhandelt werden. Andere als die genannten Endpunkte führen nicht zur Zuerkennung eines Zusatznutzens.

Für den Patienten und die GKV als Kostenträger kann sich dadurch ein Mehrwert ohne Mehrkosten ergeben. Ein Vorteil aus Patientensicht wäre etwa die Verfügbarkeit einer oralen statt einer Injektionstherapie für eine chronische Erkrankung. Da eine veränderte Darreichungsform definitionsgemäß keinen Zusatznutzen darstellt, ist das Arzneimittel maximal zu den Jahrestherapiekosten der ZVT erstattungsfähig und bietet somit im Vergleich zur ZVT mehr Patientennutzen zum gleichen Preis („value for money“, z.B. Teriflunomid zur Behandlung von Patienten mit multipler Sklerose [8]).

Evidenzanforderungen

Es ist nicht ausreichend für den Nachweis eines Zusatznutzens, den Nutzen eines Arzneimittels zu belegen, etwa durch den Nachweis einer Lebensverlängerung im Vergleich zu bisher beobachteten Überlebenszeiten einer historischen Kontroll-

gruppe. Entscheidend ist das Ausmaß des Nutzens im Vergleich zur ZVT. Wenn keine Evidenz zur ZVT vorliegt, gilt ein Zusatznutzen wegen der fehlenden Vergleichsmöglichkeit als nicht belegt. Diese Festlegung erfolgt unabhängig von der Wirksamkeit des bewerteten Arzneimittels (vgl. z. B. Erstbewertung von Ceritinib zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms [9]).

Der Nachweis eines Zusatznutzens sollte vorzugsweise anhand einer randomisierten, kontrollierten Studie erfolgen, in der der bewertete Wirkstoff direkt mit der ZVT verglichen wird. Ist keine direkt vergleichende Studie verfügbar, kann der pharmazeutische Unternehmer ersatzweise über mathematisch-statistische Methoden Daten verschiedener Studien zusammenführen (indirekter Studienvergleich).

Die Erfahrung aus den bisher abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren zeigt, dass indirekte Studienvergleiche zwar zulässig sind, in der Praxis aber geringe Erfolgsaussichten haben. Lediglich für zwei Wirkstoffe wurde ein Zusatznutzen auf der Datengrundlage eines indirekten Studienvergleichs bestätigt [10].

Die ZVT muss in einer direkten Vergleichsstudie dem deutschen Zulassungsstatus entsprechend eingesetzt werden, z. B. hinsichtlich von Dosierungsintervallen oder nötigen Vortherapien. Bei Diskrepanzen zwischen der Verordnungspraxis und dem deutschen Zulassungsstatus der ZVT können klinische Studien als zur Bewertung des Zusatznutzens ungeeignet angesehen werden. Indikationsspezifisch können weitere Faktoren dazu führen, dass direkte Vergleichsstudien zur ZVT in der frühen Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden können. Bei chronischen Erkrankungen können zum Beispiel zu kurze Studiendauern dazu führen, dass Studien aus der Bewertung des Zusatznutzens ausgeschlossen werden. Bei der Erstbewertung von Acildinibromid zur Behandlung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) wurden zwei direkt

vergleichende Studien zur ZVT wegen Studiendauern von zwei bzw. sechs Wochen als nicht zur Bewertung geeignet erachtet. Langzeitstudien (52 Wochen) zum Nachweis eines dauerhaften Effektes von Acildinibromid waren verfügbar, wurden aber wegen fehlender Vergleichsdaten zur ZVT nicht bewertet [11]. Diese Bewertung stellt eine Momentaufnahme dar; in einem späteren Bewertungsverfahren wurde ein Zusatznutzen von Acildinibromid gegenüber der ZVT bestätigt.

Könnte der Zusatznutzen eines Arzneimittels durch geeignete Evidenz belegt werden, besteht für den G-BA die Möglichkeit, das Ausmaß des Zusatznutzens nach Ermessen zu reduzieren. Im Extremfall kann dies dazu führen, dass ein Zusatznutzen so weit reduziert wird, dass er insgesamt als nicht belegt gilt (vgl. z. B. Regorafenib zur Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms, Neubewertung nach Fristablauf. Der Hersteller nahm das Medikament vom Markt, da er mit der Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA keinen wirtschaftlich akzeptablen Preis erwartete [12]).

Die Rolle der ZVT in der frühen Nutzenbewertung

Aus Sicht eines pharmazeutischen Unternehmers ist die Wahl einer geeigneten Vergleichstherapie für zulassungsbegründende Studien der entscheidende Faktor, der über Erfolg oder Misserfolg in der frühen Nutzenbewertung entscheidet. Wenn die Vergleichstherapie in der Zulassungsstudie (oder weiteren klinischen Studien) der späteren ZVT entspricht, liegt eine geeignete Datengrundlage für den Nachweis eines Zusatznutzens vor. Weicht die ZVT von den Vergleichstherapien in den zulassungsbegründenden Studien ab, muss der pharmazeutische Unternehmer auf indirekte Studienvergleiche zurückgreifen. Damit sinkt die Wahrscheinlichkeit, einen Zusatznutzen belegen zu können.

Der G-BA bietet pharmazeutischen Unternehmern an, sich bereits vor Beginn von Zulassungsstudien der Phase III zur Vergleichstherapie beraten zu lassen [13]. Wird diese Vergleichstherapie in der Zulassungsstudie eines Arzneimittels eingesetzt, liegt mit der Zulassungsstudie ein direkter Vergleich zur ZVT vor, der zur Bewertung eines Zusatznutzens geeignet ist. Zu beachten ist dabei, dass durch ein Beratungsgespräch mit dem G-BA kein Rechtsanspruch eines pharmazeutischen Unternehmers ableitbar ist, dass die vereinbarte ZVT zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen wird. Zudem besteht für den G-BA die Möglichkeit, die ZVT auch in einem laufenden Nutzenbewertungsverfahren zu ändern. Diese Möglichkeit zur Änderung der ZVT wurde z. B. im Jahr 2016 während des laufenden Bewertungsverfahrens von Nivolumab zur Melanom-Behandlung in Kombination mit Ipilimumab genutzt. Nach Aussage des pharmazeutischen Unternehmers erfolgte die Wahl der Vergleichstherapie für die Zulassungsstudie und die darauf basierende Datenerhebung in Absprache mit dem G-BA [14]. Ein Zusatznutzen von Nivolumab gilt nach der Änderung der ZVT in diesem Anwendungsgebiet als nicht belegt [15].

Subgruppen

In etwa der Hälfte der bisher abgeschlossenen Verfahren der frühen Nutzenbewertung wurde zwischen verschiedenen Subgruppen von Patienten differenziert, für die ggf. unterschiedliche Abstufungen eines Zusatznutzens festgelegt wurden [16].

Diese Subgruppen können nur sehr wenige Patienten umfassen. Die vermutlich kleinste bisher gebildete Subgruppe umfasste lediglich zwei auswertbare Patienten (vgl. Verfahren von Osimertinib zur Behandlung von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom). Reicht die Patientenzahl in einer Subgruppe nicht aus, einen statistisch signifikanten

Unterschied im Vergleich zur ZVT aufzuzeigen, gilt ein Zusatznutzen in die-

ser Subgruppe als nicht belegt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass es ebenso wenig belegt ist, dass das Arzneimittel für diese Patienten keinen Zusatznutzen besitzt.

Ein Zusatznutzen in einer Subgruppe kann ebenfalls nicht nachgewiesen werden, wenn für diese Subgruppe keine Vergleichsdaten zur ZVT vorliegen. Vergleichsdaten zur ZVT können fehlen, wenn der G-BA für diese Subgruppe eine abweichende ZVT bestimmt oder wenn das Arzneimittel für diese Patientengruppe auf der Grundlage von einarmigen Studien zugelassen wurde.

Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) geben in einem gemeinsamen Positionspapier zu bedenken, dass Subgruppenanalysen durch die spezielle Selektion der Daten anfällig für Verzerrungen und falsche Schlussfolgerungen sein können, insbesondere wenn Subgruppen nachträglich definiert wurden [17]. Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) weist zudem darauf hin, dass durch Subgruppenanalysen Hypothesen zwar generiert, aber keineswegs als bewiesen angesehen werden können [18].

Medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaften kritisierten in etwa einem Drittel der Verfahren die Festlegung der jeweiligen Subgruppen. Nach Ansicht der DGHO und der AWMF werden Subgruppen „nicht selten“ ohne Berücksichtigung der klinischen Praxis und aktueller Leitlinien definiert. Dadurch würde die Übertragbarkeit in die Versorgungsrealität erheblich eingeschränkt [17].

Zusammenfassung – Gründe für nicht belegten Zusatznutzen

Hinter dem Urteil „Zusatznutzen nicht belegt“ können sich verschiedene Ursachen verbergen. Ein Zusatznutzen gegenüber einer ZVT kann beispielsweise nicht nachweisbar sein, wenn das Arzneimittel in der Zulassungsstudie gegen andere Vergleichstherapien als die ZVT getestet wurde und die frühe Nutzenbewertung anhand indirekter Studienvergleiche durchgeführt werden muss.

Das Arzneimittel kann gegenüber der ZVT keinen Vorteil in Bezug auf bewertungsrelevante Endpunkte zeigen, oder Vorteile des Arzneimittels werden nicht als patientenrelevant beurteilt. Werden bei der frühen Nutzenbewertung mehrere Subgruppen gebildet, können Effekte des Arzneimittels nicht mehr mit einer ausreichenden statistischen Signifikanz nachgewiesen werden, oder für einzelne Subgruppen können Vergleichsdaten zur ZVT fehlen. Zudem können verschiedene methodische Limitationen dazu führen, dass klinische Studien nicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet sind.

„Zusatznutzenlose“ Arzneimittel im Arztnformationssystem

Die hohen Anforderungen der frühen Nutzenbewertung minimieren die Wahrscheinlichkeit, dass ein Zusatznutzen fälschlicherweise bestätigt wird und dadurch nicht gerechtfertigte Mehrkosten gegenüber der ZVT entstehen. Es besteht allerdings ein gewisses Risiko, dass der Zusatznutzen eines Arzneimittels als nicht belegt gilt, das Arzneimittel aber dennoch von Wert für die klinische Versorgung ist.

Im Folgenden werden verschiedene Konstellationen von Arzneimitteln ohne belegten Zusatznutzen im Arztnformationssystem aus einer anwendungsorientierten Perspektive diskutiert.

Arzneimittel bietet keinen Vorteil gegenüber der ZVT

Es ist denkbar, dass ein Arzneimittel ohne belegten Zusatznutzen tatsächlich keinerlei Vorteil gegenüber der ZVT oder anderen Therapieoptionen bietet. Wie hoch der Anteil der Arzneimittel ohne vorhandenen Zusatznutzen an den Arzneimitteln ohne belegten Zusatznutzen ist, ist nicht bekannt. Diese Arzneimittel könnten im Arztnformationssystem gesondert gekennzeichnet werden; dafür müssen sie jedoch vorher identifiziert werden.

Die DDG hält in der frühen Nutzenbewertung einen wissenschaftlichen Beirat für sinnvoll, der unter anderem die Bewertungsergebnisse einer medi-



AtoZ-CRO GmbH
Clinical Research
Overath/Germany

Institut für klinische Forschung seit 1984

Klinische Studien Phase I-IV, Planung, Durchführung, Auswertung, Bericht, FDA- Standard

Große Patientenzahlen
200 bis 2000 in kurzer Zeit

Kürzeste Rekrutierungszeiten

Lokale Monitore in Deutschland, in allen EU-Ländern, Ukraine, Russland und USA

Zentrales Projekt-Management sowie Koordination in Deutschland

Kurzfristig Monitoring-Kapazitäten frei

AtoZ-CRO GmbH
Dr. med. K.-P. Klein
Hauptstr. 77, 51491 Overath (nahe Köln)
Tel. 02206 95990, Fax: 02206 82063
E-Mail: info@atoz-cro.de



www.atoz-cro.de

zinischen Plausibilitätskontrolle untersuchen könnte [18]. Durch einen wissenschaftlichen Beirat könnten auch Arzneimittel identifiziert werden, die unter klinisch-praktischen Gesichtspunkten keinen Vorteil gegenüber anderen Therapieoptionen bieten.

Arzneimittel ist gleichwertige Therapiealternative mit Nutzen für individuelle Patienten

Patienten können individuell unterschiedlich auf Arzneimittel reagieren. Ein Arzneimittel ohne belegten Zusatznutzen kann daher eine gleichwertige Therapiealternative für Patienten darstellen, bei denen die ZVT eine unzureichende Wirksamkeit oder belastende Nebenwirkungen zeigt.

Ein Beispiel ist das Arzneimittel Aflibercept, das bei verschiedenen Augenerkrankungen einen Verlust der Sehschärfe verhindern soll. Ein Zusatznutzen wurde für die Augenheilkunde nicht anerkannt, da entweder keine direkten Vergleichsstudien zur ZVT vorlagen oder die ZVT in diesen Studien nicht entsprechend dem zugelassenen Anwendungsschema verabreicht wurde [19]. Wie die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) ausführt, sind das Arzneimittel und die ZVT etwa gleich gut wirksam, nach klinischer Erfahrung reagieren Patienten aber individuell unterschiedlich. Um eine individuell bestmögliche Behandlung der Patienten zu ermöglichen, plädiert die DOG dafür, beide Arzneimittel gleichwertig einsetzen zu können und die individuelle Wahl des Medikaments dem Augenarzt zu überlassen [20][21].

Insofern wäre bei der Umsetzung des Arztinformationssystems darauf zu achten, dass die ZVT und das Arzneimittel ohne belegten Zusatznutzen als gleichwertige Alternativen gleichermaßen in der Patientenversorgung verfügbar sind.

Arzneimittel bietet Patientennutzen, der nicht der G-BA-Definition eines Zusatznutzens entspricht

Das Arzneimittel Tegafur/Gimera-cil/Oteracil (Fixkombination) wird zur Behandlung von Patienten mit Magenkarzinom eingesetzt. Es weist im Vergleich zur ZVT eine gleich gute Wirksamkeit auf [22], wird aber in

Tablettenform statt als Infusionslösung verabreicht. Eine veränderte Darreichungsform entspricht definitionsgemäß keinem Zusatznutzen.

Für die Patienten bietet das Arzneimittel den Vorteil, dass keine Anfahrt in ein spezialisiertes Zentrum zur Verabreichung der Infusionslösung nötig ist. Zudem werden Ressourcen einer Klinik oder einer spezialisierten Arztpraxis geschont, da kein Aufwand zur Verabreichung der Infusion anfällt.

Wie dieses Beispiel zeigt, kann der Einsatz von Arzneimitteln ohne belegten Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT eine patientenfreundlichere Alternative darstellen. Auch im Sinne eines effizienten Ressourceneinsatzes können solche Arzneimittel eine zu bevorzugende Therapieoption darstellen, wenn sie im Vergleich zur ZVT mehr Wert zu den gleichen Kosten bieten („value for money“).

Insofern wäre auch in solchen Fällen bei der Umsetzung des Arztinformationssystems darauf zu achten, dass das Urteil „Zusatznutzen nicht belegt“ nicht zu Verordnungseinschränkungen therapeutisch und ökonomisch sinnvoller Arzneimittel führt.

Arzneimittel ohne Zusatznutzen und ohne therapeutische Alternative

Verschiedene Arzneimittel ohne belegten Zusatznutzen stellen aus Sicht medizinisch-wissenschaftlicher Fachgesellschaften die einzige Therapieoption für die betroffenen Patienten dar (vgl. z.B. Perampnol für Patienten mit therapierefraktärer Epilepsie). Eine direkte Vergleichsstudie dieser Arzneimittel zur ZVT wäre zum Nachweis eines Zusatznutzens nötig, kann aber aus unterschiedlichen Gründen methodisch nicht durchführbar werden oder ethisch nicht vertretbar sein. Wenn der pharmazeutische Unternehmer nicht aus betriebswirtschaftlichen Überlegungen den Vertrieb des Arzneimittels in Deutschland einstellt, sollte sichergestellt werden, dass die betroffenen Patienten auch Zugang zu dem Arzneimittel erhalten.

Arzneimittel ohne Zusatznutzen wird in Leitlinien empfohlen

Eine schwierige Konstellation ergibt sich, wenn sich die Ergebnisse der frü-

hen Nutzenbewertung und die Empfehlungen medizinischer Leitlinien widersprechen. Für die Umsetzung des Arztinformationssystems wäre eine Klarstellung erforderlich, ob bei Widersprüchen Leitlinienempfehlungen oder die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung vorrangig zu beachten sind. Dabei wäre ebenfalls Rechtssicherheit herzustellen, ob eine von Leitlinien abweichende Verordnung als ärztlicher Kunstfehler ausgelegt werden könnte. Dies gilt insbesondere dann, wenn die ZVT in Leitlinien nicht empfohlen wird (vgl. z.B. Leitlinienempfehlung für das Arzneimittel Emtricitabin/Tenofoviralafenamid als Fixkombination zur Behandlung von Patienten mit HIV-Infektion [23] und keine bevorzugte Leitlinienempfehlung für Efavirenz als Teil der ZVT [23][24]).

Subgruppen ohne belegten Zusatznutzen

Der GKV-Spitzenverband sieht die Verordnung von Arzneimitteln mit bestätigtem Zusatznutzen als unwirtschaftlich an, wenn die Verordnung für eine Patientensubgruppe ohne belegten Zusatznutzen erfolgt [6]. Für die verschreibenden Ärzte kann die Verordnung daher gegebenenfalls Regressforderungen seitens der GKV nach sich ziehen [25].

Werden in der frühen Nutzenbewertung sehr kleine Subgruppen von nur wenigen Patienten bewertet, können Unterschiede zur ZVT nicht mit einer ausreichenden statistischen Signifikanz nachweisbar sein. Ein Zusatznutzen gegenüber der ZVT gilt dann für die betreffende Patientensubgruppe als nicht belegt.

Ein Zusatznutzen gilt ebenfalls als nicht belegt, wenn für eine Patientengruppe keine Vergleichsdaten zur ZVT verfügbar sind. Betroffen sind z.B. Kinder und Jugendliche mit HIV-Infektion, bei denen die Zulassung antiretroviraler Arzneimittel auf der Grundlage einarmiger Studien erfolgt, um die Patientenzahlen und damit die Belastungen für diese vulnerable Patientengruppe so gering wie möglich zu halten [26].

Bei der Bewertung des HIV-Präparates Doletugravir/Abacavir/Lamivudin zur Behandlung von Patienten mit HIV-Infektion sah der G-BA einen

beträchtlichen Zusatznutzen für die Subgruppe der nicht vorbehandelten Erwachsenen, unter anderem wegen einer bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen im Vergleich zur ZVT. Für nicht vorbehandelte Jugendliche ist ein Zusatznutzen nicht belegt, da keine Daten für einen Vergleich zur ZVT vorliegen [27].

Ein behandelnder Arzt könnte das Arzneimittel einem erwachsenen, nicht vorbehandelten Patienten verordnen, da ein Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT nachgewiesen wurde. Ein 16-jähriger Patient würde möglicherweise ebenso von einer Einnahme des Arzneimittels profitieren. Für diese Subgruppe von Patienten ist ein Zusatznutzen aber nicht belegt und eine Verordnung wird als unwirtschaftlich erachtet. Für den Arzt besteht bei der Verordnung das Risiko, dass er mit Regressforderungen seitens der GKV konfrontiert wird. Er müsste dann die Behandlungskosten für seinen jugendlichen Patienten selbst tragen.

Daraus folgt: In der Theorie ist das Arzneimittel auch für Jugendliche verordnungsfähig, in der Praxis könnten durch das Wirtschaftsgebot Zugangsbeschränkungen gesetzt werden.

Im Einzelfall wäre also sorgfältig zu prüfen, ob eine Verordnungsbeschränkung auf Patientensubgruppen mit bestätigtem Zusatznutzen sinnvoll und vertretbar ist.

Fazit

Zusammenfassend wird festgehalten, dass die frühe Nutzenbewertung dem Vergleich eines Arzneimittels mit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) in Bezug auf eng definierte Anwendungsgebiete, Patientengruppen und Endpunkte dient. Die ZVT entspricht zugleich der Referenz zur Preisbildung.

Ursprünglich wurde die frühe Nutzenbewertung als Kostensenkungsinstrument eingeführt, die Be-

wertungsergebnisse gewinnen inzwischen jedoch zunehmend an Bedeutung für die klinische Versorgung. Ein Arzteinformationssystem soll Ärzte über die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung und Wirtschaftlichkeitsaspekte informieren und dadurch eine dem Zusatznutzen entsprechende Verordnungshäufigkeit der bewerteten Arzneimittel erreichen.

Das Urteil „Zusatznutzen nicht belegt“ sagt nichts über den Stellenwert eines Arzneimittels im Vergleich zu anderen Therapieoptionen als der ZVT aus und kann leicht fehlinterpretiert werden. Es ist eine sehr komplexe Aufgabe, einen nicht belegten Zusatznutzen inhaltlich richtig zu kommunizieren, ohne für die betroffenen Patienten Zugangshürden zu therapeutisch sinnvollen Arzneimitteln zu errichten. Es bleibt abzuwarten, wie die Umsetzung in das Arzteinformationssystem unter Berücksichtigung der oben dargelegten Aspekte im Detail erfolgen wird. |

ANZEIGE

40 Jahre **ANFOMED**

**Qualität
seit
1977!**

Full-Service CRO
für
**klinische Prüfungen
und
nicht-interventionelle
Studien**

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

www.anfomed.de

Quellen

- [1] Sozialgesetzbuch V, §130b Abs. 3.
- [2] Julian Witte, Wolfgang Greiner: AMNOG-Report 2016. Beiträge zur Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung (Band 12). medhochzwei Verlag, 2016.
- [3] Dr. Frank Wild: Arzneimittelversorgung der Privatversicherten 2014 – Zahlen, Analysen, PKV-GKV-Vergleich. 2016. Online verfügbar unter www.wip-pkv.de über das Menü „Forschungsbereiche > Arzneimittel“ (Zugriff am 18.04.2017).
- [4] Jennifer Evans: Arztfachinformationssystem – Die Erwartungen sind hoch. Pharmazeutische Zeitung online, Ausgabe 13/2017. Online verfügbar unter www.pharmazeutische-zeitung.de über das Menü „Ausgabe > Ausgabe 13/2017 > Rubrik Politik & Wirtschaft“ (Zugriff am 18.04.2017).
- [5] Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 20. Oktober 2016, in Kraft getreten am 20. Januar 2017. 5. Kapitel, 1. Abschnitt § 6. Online verfügbar unter www.g-ba.de über das Menü „Informationsarchiv > Richtlinien > Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses“ (Zugriff am 18.04.2017).
- [6] Dr. Antje Haas et al.: Konzeptpapier: Nutzenorientierte Erstattung, Stand 28.04.2016. Online verfügbar unter https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/presse/presse_themen/amnog_verhandlungen/20160608_Konzeptpapier_NoE_AMNOG.pdf (Zugriff am 18.04.2017).
- [7] Hans-Holger Bleß et al.: Auswirkungen von Stellungnahmen der Wissenschaft in der Nutzenbewertung von Arzneimitteln. S. 57. IGES Institut, 2016.
- [8] Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Teriflunomid. Online verfügbar unter www.g-ba.de über das Menü „Informationsarchiv > (Frühe) Nutzenbewertung nach §35a SGB V > Wirkstoff Teriflunomid“ (Zugriff am 18.04.2017).
- [9] Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ceritinib (Erstbewertung 2015). Online verfügbar unter www.g-ba.de über das Menü „Informationsarchiv > (Frühe) Nutzenbewertung nach §35a SGB V > Wirkstoff Ceritinib“ (Zugriff am 18.04.2017).
- [10] Julian Witte, Wolfgang Greiner: AMNOG-Report 2016. Beiträge zur Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung (Band 12). medhochzwei Verlag, 2016.
- [11] Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Acridiniumbromid (Erstbewertung 2012). Online verfügbar unter www.g-ba.de über das Menü „Informationsarchiv > (Frühe) Nutzenbewertung nach §35a SGB V > Wirkstoff Acridiniumbromid“ (Zugriff am 18.04.2017).
- [12] Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Regorafenib (Neubewertung nach Fristablauf, 2015). Online verfügbar unter www.g-ba.de über das Menü „Informationsarchiv > (Frühe) Nutzenbewertung nach §35a SGB V > Wirkstoff Regorafenib (Neubewertung nach Fristablauf)“ (Zugriff am 18.04.2017).
- [13] Beratungen nach §35a SGB V. URL: www.g-ba.de über das Menü „Themenschwerpunkte > Arzneimittel > (Frühe) Nutzenbewertung nach §35a SGB V > Weitergehende Informationen für pharmazeutische Unternehmen > Beratungsanforderung nach §35a SGB V“ (Zugriff am 18.04.2017).
- [14] Esanum: G-BA: kein Zusatznutzen für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab beim fortgeschrittenen Melanom. 2016. Online verfügbar unter www.esanum.de über das Menü „News > Politik (Meldung vom 16.12.2016)“ (Zugriff am 18.04.2017).
- [15] Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Melanom: in Kombination mit Ipilimumab). Online verfügbar unter www.g-ba.de über das Menü „Informationsarchiv > (Frühe) Nutzenbewertung nach §35a SGB V > Wirkstoff Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Melanom: in Kombination mit Ipilimumab)“ (Zugriff am 18.04.2017).
- [16] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (Hrsg.): Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO Band 8 – Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in Deutschland – Subgruppen. 2016. Online verfügbar unter www.dgho.de über das Menü „Informationspool > Gesundheitspolitische Schriftenreihe > Band 8 > Frühe Nutzenbewertung in Deutschland-Subgruppen“ (Zugriff am 18.04.2017).
- [17] Gemeinsames Positionspapier der DGHO und der AWMF: Definition und Bewertung von Subgruppen. 2016. Online verfügbar unter www.dgho.de über das Menü „Informationspool > Gesundheitspolitische Schriftenreihe > Band 8 > Positionspapier“ (Zugriff am 18.04.2017).
- [18] Prof. Dr. Baptist Gallwitz et al.: 5 Jahre AMNOG ... und die Diabetologie. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2017. S.175. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe. 2017.
- [19] Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Afibercept. Online verfügbar unter www.g-ba.de über das Menü „Informationsarchiv > (Frühe) Nutzenbewertung nach §35a SGB V > Filter „Therapiegebiet-Augenerkrankungen“ – Wirkstoff Afibercept“ (Zugriff am 18.04.2017).
- [20] Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA) und der Retinologischen Gesellschaft (RG) zu Afibercept/Eylea neues Anwendungsgebiet 2013-10-01-D-080. Online verfügbar unter www.g-ba.de über das Menü „Informationsarchiv > (Frühe) Nutzenbewertung nach §35a SGB V > Filter „Therapiegebiet-Augenerkrankungen“ – Wirkstoff Afibercept (Makulaödem infolge eines retinalen Zentralvenenverschlusses) – Beschlüsse – Zusammenfassende Dokumentation“ (Zugriff am 18.04.2017).
- [21] Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands e.V. zu Afibercept-2015-12-01-D-197. Online verfügbar unter www.g-ba.de über das Menü „Informationsarchiv > (Frühe) Nutzenbewertung nach §35a SGB V > Filter „Therapiegebiet-Augenerkrankungen“ – Wirkstoff Afibercept (Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen

- choroidalen Neovaskularisation) – Beschlüsse – Zusammenfassende Dokumentation“ (Zugriff am 18.04.2017).
- [22] Dr. Bettina Hellwig: Teysuno beim Magenkarzinom. Deutsche Apotheker Zeitung online, 2012. Online verfügbar unter <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2012/07/26/teysuno-r-beim-magenkarzinom> (Zugriff am 18.04.2017).
- [23] Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion, Stand Dezember 2015, AWMF-Register-Nr.: 055-001. Online verfügbar unter www.daignet.de über das Menü „HIV-Leitlinien“ (Zugriff am 18.04.2017).
- [24] Wortprotokoll zur mündlichen Anhörung, Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Emtricitabin/Tenofoviralfenamid. Online verfügbar unter www.g-ba.de über das Menü „Informationsarchiv > (Frühe) Nutzenbewertung nach §35a SGB V > Wirkstoff Emtricitabin/Tenofoviralfenamid > Stellungnahmeverfahren > Wortprotokoll“ (Zugriff am 18.04.2017).
- [25] Dr. Lennart Weegen et al.: Umsetzung des AMNOG in die Versorgungspraxis. IBES Diskussionsbeitrag Nr. 217, 2016. Institut für Betriebswirtschaft und Volkswirtschaft der Universität Duisburg-Essen. Online verfügbar unter https://www.wivi.uni-due.de/fileadmin/fileupload/WIWI/Diskussionspapier_217_Umsetzung_des_AMNOG_in_die_Versorgungspraxis_online.pdf (Zugriff am 18.04.2017).
- [26] Schriftliche Stellungnahme Janssen-Cilag GmbH, Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Rilpivirin (neues Anwendungsgebiet). Online verfügbar unter www.g-ba.de über das Menü „Informationsarchiv > (Frühe) Nutzenbewertung nach §35a SGB V > Wirkstoff Rilpivirin > Beschlüsse > Zusammenfassende Dokumentation“ (Zugriff am 18.04.2017).
- [27] Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin. Online verfügbar unter www.g-ba.de über das Menü „Informationsarchiv > (Frühe) Nutzenbewertung nach §35a SGB V > Wirkstoff Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin“ (Zugriff am 18.04.2017).

AUTORIN



Dr. Manuela Bamberger ist Medizinerin und hat ein Aufbaustudium an der Beuth Hochschule für Technik in Berlin mit dem Abschluss MSc. in Clinical Trial Management absolviert. In ihrer Masterarbeit hat sie sich mit onkologischen Arzneimitteln in der frühen Nutzenbewertung beschäftigt.

Kontakt
mbamberger@posteo.de

DGPharMed-Workshop

Pharmakovigilanz während und nach der Zulassung – was man wirklich braucht

15. September 2017, Frankfurt am Main



Inhalte

Pharmakovigilanz während und 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 (mit Übung)
- Unterschiede
- Schwierigkeiten und Fallstricke

Das PV System und sein PSMF

- Einzelfallbearbeitung
- Periodische Berichte
- Kontinuierliche Überwachung des
Nutzen-Risiko-Verhältnisses
- Das Pharmacovigilance System Master File



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!

Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (GKV-AMVSG)

Schon wieder ein Stärkungsgesetz: Die wichtigsten Neuregelungen durch das GKV-AMVSG

In der langen Liste der Gesundheitsreformen der vergangenen Jahre hat es zuletzt eine Reihe von sogenannten „Stärkungsgesetzen“ gegeben. Das letzte und aktuellste seiner Art hat der Bundesrat jüngst im zweiten Durchgang verabschiedet und es wurde am 12.05.2017 im Bundesgesetzblatt publiziert, sodass es mit dem Folgetag in weiten Teilen in Kraft getreten ist: Die Rede ist vom „Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV“, kurz: GKV-AMVSG [1]. Im Folgenden werden die wichtigsten Änderungen, die das GKV-AMVSG im Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) (SGB V) und einer Reihe anderer Gesetze und Verordnungen vornimmt, schlaglichtartig dargestellt.

| Bibiane Schulte-Bosse, Sträter Rechtsanwälte, Bonn



© Piotr Adamowicz/Shutterstock.com

Der Referentenentwurf zum AMVSG stammte bereits aus dem Sommer letzten Jahres und hatte zum Ziel, unter anderem die Ergebnisse des sogenannten Pharmadialogs zwischen pharmazeutischer Industrie, Politik, Wissenschaft, Bundesoberbehörden und Kostenträgern umzusetzen. Da verschiedenste Regelungen streitig waren (und einige es sogar bis zum Schluss blieben), hat es bis zur Verabschiedung des Gesetzes so lange gedauert.

Um es kurz vorweg zu nehmen: Das Versandhandelsverbot für verschreibungspflichtige Arzneimittel hat es aufgrund des anhaltenden Streits in der Regierungskoalition nicht in das Gesetz geschafft, ebenso wenig wie die geforderte Vertraulichkeit des Erstattungsbetrags von neuen Arzneimitteln. In diesem Zusammenhang ist auch die im Gesetzentwurf ursprünglich enthaltene, ausdrückliche Ermächtigung für den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) entfallen, im Falle eines nicht belegten Zusatznutzens und soweit zur Sicherstellung der Versorgung erforderlich Verordnungseinschränkungen zeitgleich mit dem Beschluss über den Zusatznutzen beschließen zu können; die bereits jetzt schon im Gesetz dafür enthaltenen Regelungen des § 92 Abs. 1 SGB V seien dafür nach Aussage des Gesetzgebers ausreichend, sodass kein Regelungsbedürfnis bestehe. Ebenso wurde die vorgesehene 250 Mio. Euro Umsatzgrenze für neue Arzneimittel im ersten Jahr ihres Inverkehrbringens wieder gestrichen.

Im Gesetz enthalten ist statt dessen die vonseiten der Industrie monierte und angesichts der GKV-Kassenlage von der Industrie als unverständlich kritisierte Verlängerung des Preismoratoriums für Arzneimittel bis zum Jahre 2022, auch wenn dabei ab Mitte 2018 ein Inflationsausgleich vorgesehen ist (vgl. § 130a Abs. 3a SGB V).

Das Preismoratorium soll entsprechend für Arzneimittel gelten, die durch Krankenhausapotheken im Rahmen der ambulanten Behandlung nach § 129a SGB V abgegeben werden. Letzteres stellt eine Angleichung an die Regelungen zu den sonstigen Herstellerabschlüssen dar.

Änderungen im Zusammenhang mit der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln

Im Jahre 2011 hatte die Bundesregierung durch das Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz (AMNOG) eine grundlegende Veränderung in der Bewertung von Arzneimitteln und deren Preisfestsetzung eingeführt. Eine ganze Reihe von Änderungen im aktuellen AMVSG zielen darauf ab, dieses Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln in einigen Punkten weiterzuentwickeln und zu modifizieren.

Seit Einführung des AMNOG bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen neuen Wirkstoffen. In die frühe Nutzenbewertung werden grundsätzlich nur erstattungsfähige Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen und neuen Wirkstoffkombinationen einbezogen, die nach dem 01.01.2011 erstmals in den Verkehr gebracht werden oder ein neues Anwendungsgebiet erhalten. Das AMVSG eröffnet nunmehr die Möglichkeit der Nutzenbewertung auch bereits bekannter Wirkstoffe, wenn für das Arzneimittel eine neue Zulassung mit neuem Unterlagenschutz erteilt wird; das gilt auch für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, wenn für das Arzneimittel eine neue Zulassung mit einem neuen Unterlagenschutz erteilt wird. Das Nähere regelt der G-BA in seiner Verfahrensordnung. Der pharmazeutische Unternehmer hat innerhalb von drei Monaten nach Anforderung durch den G-BA das Dossier vorzulegen; der G-BA muss dem Unternehmer vorab eine Beratung anbieten (§ 8 Abs. 2 AM-NutzenV – Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V – Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung). Damit wird letztlich eine Art „Bestandsmarktbeurteilung 2.0“ ins Gesetz eingefügt, nachdem die ursprünglich einmal vorgesehene Möglichkeit der Bestandsmarktbeurteilung durch den G-BA wegen diverser rechtlicher Probleme mit einer der letzten Gesundheitsreformen vor Jahren schon entfallen war. Die Neuregelungen dazu finden sich in § 35a Abs. 6 SGB V sowie in §§ 4 Abs. 3 und 8 AM-NutzenV.

Von der frühen Nutzenbewertung und damit von einer Dossierpflicht ausdrücklich ausgenommen sein sollen künftig nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, auf die ausschließlich versicherte Kinder und Jugendliche einen Anspruch haben, sowie verschreibungspflichtige Arzneimittel,

die in bestimmten Anwendungsgebieten vom GKV-Leistungsumfang für Versicherte über 18 Jahren ausgeschlossen und nur für entsprechend jüngere Patienten verordnungsfähig sind (vgl. § 35a Abs. 1b SGB V).

Das AMVSG eröffnet nunmehr die Möglichkeit, bei Vorliegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse schon vor Ablauf eines Jahres für bereits bewertete Präparate eine neue Nutzenbewertung zu beantragen (§ 35a Abs. 5 SGB V); die erneute Nutzenbewertung beginnt – sofern deren Erforderlichkeit durch den G-BA bejaht wird – jedoch frühestens ein Jahr nach Veröffentlichung des ersten Nutzenbeschlusses durch den G-BA.

Ferner soll zukünftig bei der Bewertung des Zusatznutzens von Antibiotika die Resistenzsituation berücksichtigt werden (§ 5 Abs. 5 Satz 1 AM-NutzenV), womit eine Forderung aus dem Pharmadialog umgesetzt wurde.

Auch neu eingefügt wurde die Möglichkeit der Übertragung von Evidenz bei bestimmten Arzneimitteln (vgl. § 5 Abs. 5a AM-NutzenV): Bei sogenannten Kinderarzneimitteln mit Paediatric Use Marketing Authorisation (PUMA) Zulassungen prüft der G-BA bei der Bewertung dieser Präparate, ob für Patientengruppen oder Teilindikationen, die von der Zulassung umfasst sind, die jedoch in der Studienpopulation nicht oder nicht hinreichend vertreten sind und für die die Zulassung aufgrund der Übertragung von Evidenz ausgesprochen wurde, ein Zusatznutzen anerkannt werden kann. Der G-BA kann in diesen Fällen einen Zusatznutzen anerkennen, sofern die Übertragung der Evidenz nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse auch im Hinblick auf die Nutzenbewertung zulässig und begründet ist. Das Nähere regelt der G-BA auch hier in seiner Verfahrensordnung. Damit wird den Besonderheiten von Arzneimitteln mit Genehmigung für die pädiatrische Verwendung (sogenannte PUMA-Arzneimittel) Rechnung

getragen. Für diese Arzneimittel kann ein Evidenztransfer insbesondere angemessen sein, da für Studien an Kindern besondere Anforderungen gelten und grundsätzlich die Zahl der Studienteilnehmer gering zu halten ist [2].

Der pharmazeutische Unternehmer hat weiterhin gemäß § 35a Abs. 1a SGB V die Möglichkeit, sein Arzneimittel auf Antrag von der Pflicht zur Dossievorlage freizustellen, wenn zu erwarten ist, dass der GKV nur geringfügige Ausgaben für dieses Arzneimittel entstehen werden. Das AMVSG stellt nunmehr klar, dass eine Freistellung von der Verpflichtung zur Dossievorlage nur vor dem erstmaligen Inverkehrbringen des Präparates zulässig ist. Damit soll künftig rechtssicher ausgeschlossen werden, dass ein solcher Freistellungsantrag auch z.B. nur indikationsbezogen oder zu einem anderen Zeitpunkt möglich sein kann; insbesondere ist damit der Fall einer Freistellungsmöglichkeit bei Zulassung eines neuen Anwendungsgebietes für ein Arzneimittel, für das bereits ein Erstattungsbetrag vereinbart ist, zukünftig ausgeschlossen.

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V gilt ein Zusatznutzen dann als „nicht belegt“, wenn der pharmazeutische Unternehmer die erforderlichen Nachweise trotz Aufforderung durch den G-BA nicht rechtzeitig oder nicht vollständig vorlegt. Dem G-BA wird durch das AMVSG die Möglichkeit gegeben, in seiner Verfahrensordnung genau zu bestimmen, wann diese Voraussetzungen vorliegen (§ 35a Abs. 1 Satz 6 SGB V). Damit erhält der G-BA die Möglichkeit, die Begriffe „nicht vollständig“ und „nicht rechtzeitig“ in seiner Verfahrensordnung näher zu konkretisieren. Künftig unterscheidet sich die Rechtsfolge in diesem Fall von den Fällen, in denen ein Zusatznutzen aufgrund der vollständig eingereichten Unterlagen nicht belegt werden kann. Gilt nämlich der Zusatznutzen als nicht belegt, ist nach dem in dem

Gesetzentwurf angefügten § 130b Abs. 3 Satz 5 SGB V in der Fassung des AMVSG ein Erstattungsbetrag zu vereinbaren, der zu in angemessenen Umfang geringeren Jahrestherapiekosten führt als die nach § 35a Abs. 1 Satz 7 bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). Es ist also bei nicht rechtzeitiger oder nicht vollständiger Einreichung von Dossierunterlagen und daraus resultierender Einstufung „Zusatznutzen nicht belegt“ künftig ein angemessener Abschlag auf den Erstattungsbetrag zu vereinbaren, quasi als eine Art „Strafabschlag“ zulasten des pharmazeutischen Unternehmers.

Gem. § 35a Abs. 5 b SGB V kann der G-BA künftig den Zeitpunkt für die Vorlage des Dossiers abweichend von dem Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens bestimmen. Unter der Voraussetzung, dass die Zulassung mindestens eines neuen Anwendungsgebietes innerhalb von sechs Monaten nach dem erstmaligen Inverkehrbringen zu erwarten ist und der pharmazeutische Unternehmer einen entsprechenden Antrag stellt, kann der G-BA demnächst den maßgeblichen Zeitpunkt der Dossievorlage um bis zu sechs Monate verschieben. Dafür muss der pharmazeutische Unternehmer spätestens drei Monate vor dem maßgeblichen Zeitpunkt, dessen Änderung er begehrt, einen Antrag stellen. Darüber entscheidet der G-BA binnen acht Wochen und teilt dem pharmazeutischen Unternehmer den neuen Zeitpunkt für die Dossievorlage mit. Diese Regelung hat keinen Einfluss auf die Geltung des Erstattungsbetrages ab dem 13. Monat nach dem erstmaligen Inverkehrbringen bzw. nach Zulassung eines neuen Anwendungsgebietes, ermöglicht aber eine sinnvolle Bündelung von mehreren Bewertungsverfahren zu einem Wirkstoff und trägt damit der Verfahrenseffizienz sowohl bei der Nutzenbewertung als bei den anschließenden Erstattungsbetragsverhandlungen nach § 130b SGB V bei.

Einführung eines Arztinformationssystems für die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung (AIS)

Einiges Aufsehen erregt hat die Neueinführung eines sogenannten Arztinformationssystems (AIS) in § 35a Abs. 3a SGB V. Es wurde im Vorfeld oftmals moniert, dass die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung nicht in der (Arzt-)Praxis ankämen und eine im Hinblick auf die Verwendbarkeit im Praxisalltag aufbereitete Darstellung der G-BA-Beschlüsse fehle. Deshalb erhält nunmehr der G-BA den Auftrag, innerhalb eines Monats eine maschinenlesbare Fassung seiner Beschlüsse zur Verfügung zu stellen, die zur Abbildung in der Praxissoftware geeignet ist. Das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) wird in diesem Zusammenhang ermächtigt, durch Rechtsverordnung das Nähere insbesondere zu den Mindestanforderungen der Informationen und zur Veröffentlichung dieser Beschlüsse zu regeln (vgl. § 73 Abs. 9 SGB V). Das BMG kann dabei Vorgaben zur Abbildung der für die vertragsärztliche Versorgung geltenden Regelungen zur Zweckmäßigkeit und Wirtschaftlichkeit der Verordnung von Arzneimitteln im Vergleich zu anderen Therapiemöglichkeiten machen.

Kommentar • In dieser Regelung ist klar die Gefahr zu sehen, dass dem Vertragsarzt weitere Wirtschaftlichkeitsvorgaben in seinem Praxissoftwareprogramm gemacht werden, die letztlich eine weitere Verordnungssteuerung zum Ziel haben, da die gesetzlichen Neuregelungen klar über die schlichte Information des Arztes hinausgehen.

Neuerungen bei den Erstattungsbetragsverhandlungen nach § 130b SGB V

Auch im § 130b SGB V hat das AMVSG hinsichtlich der sich der frühen Nutzenbewertung anschließenden Erstattungsbetragsverhandlungen zwischen GKV-Spitzenver-

band und dem pharmazeutischen Unternehmer einige Änderungen vorgenommen.

Zukünftig ist ausdrücklich in § 130b Abs. 1a SGB V gesetzlich normiert, dass in der Erstattungsbetragsvereinbarung auch mengenbezogene Aspekte wie eine mengenbezogene Staffelung oder ein jährliches Gesamtvolumen vereinbart werden können. Die Erstattungsbetragsvereinbarung kann auch das Gesamtausgabenvolumen des Arzneimittels unter Beachtung seines Stellenwertes in der Versorgung berücksichtigen, welches eine Begrenzung des packungsbezogenen Erstattungsbetrages oder die Berücksichtigung mengenbezogener Aspekte erforderlich machen kann. Das Nähere zur Abwicklung solcher Vereinbarungen insbesondere im Verhältnis zu den Krankenkassen soll der GKV-Spitzenverband künftig in seiner Satzung regeln. Hiermit werden also vom Gesetzgeber mehr Gestaltungsmöglichkeiten im Rahmen von Erstattungsbetragsvereinbarungen geboten.

Für solche Arzneimittel, für die ein Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 S. 5 SGB V als nicht belegt gilt, ist künftig ein Erstattungsbetrag zu vereinbaren, der zu im angemessenen Umfang geringeren Jahrestherapiekosten führt als die zweckmäßige Vergleichstherapie. Künftig kann außerdem in begründeten Einzelfällen von der Vorgabe abgewichen werden, dass der Erstattungsbetrag nicht zu höheren Jahrestherapiekosten führen darf als die zweckmäßige Vergleichstherapie: Von dieser nunmehr in § 130b Abs. 7a SGB V vorgesehenen Regelung kann innerhalb eines Übergangszeitraums auch für Arzneimittel Gebrauch gemacht werden, für die bereits vor Inkrafttreten dieser Regelung ein Erstattungsbetrag vereinbart oder von der Schiedsstelle festgesetzt wurde. Dieses soll jedoch den Ausnahmefall darstellen und die Möglichkeit nur für solche begründeten Einzelfälle eröffnen, die für die Versorgung der Patienten von Bedeutung sind, so z. B. eine wichtige

Therapieoption darstellen. Nicht anwendbar sein soll diese Regelung ausdrücklich auf solche Präparate, bei denen ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt, weil die erforderlichen Unterlagen nicht oder nicht rechtzeitig vorgelegt wurden, oder aber für Arzneimittel, die der pharmazeutische Unternehmer mittels eines sogenannten Opt-outs aus dem Verkehr genommen hat. Diese Flexibilisierung, dass auch für Arzneimittel ohne Zusatznutzen die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht unbedingt die Grenze darstellen muss, wird durch die Verwendung des kleinen Wörtchens „soll“ ausgelöst: Gemäß § 130b Abs. 3 S. 1 SGB V soll für Arzneimittel, die nach dem Beschluss des G-BA keinen Zusatznutzen haben und keiner Festbetragsgruppe zugeordnet werden, ein Erstattungsbetrag vereinbart werden, der nicht zu höheren Jahrestherapiekosten führt, als die zweckmäßige Vergleichstherapie auslöst. Da es sich dabei zukünftig nur noch um eine Soll-Vorgabe handelt, kann von der ZVT-Grenze also in begründeten Fällen abgewichen werden.

Neue Regelungen betreffend Antibiotika

Nicht nur bei der Bewertung des Zusatznutzens von Antibiotika (s.o.), sondern auch bei der Festbetragsgruppenbildung soll zukünftig die Resistenzsituation bei dieser Präparatengruppe eine besondere Berücksichtigung finden. Gemäß § 35 Abs. 1 S. 3 SGB V können außerdem Arzneimittel, die als Reserveantibiotika für die Versorgung von Bedeutung sind, von der Festbetragsgruppenbildung ausgenommen werden.

Außerdem werden die Regelungen zur Erstattung von diagnostischen Verfahren verbessert, um den zielgenauen Einsatz von Antibiotika zu fördern. Dem Bewertungsausschuss wird in diesem Zusammenhang in § 87 Abs. 2a SGBV aufgegeben zu überprüfen, in welchem Umfang Diagnostika zur

schnellen und zur qualitätsgesicherten Antibiotikatherapie eingesetzt werden können; dieser soll deshalb zeitnah entsprechende Anpassungen des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM-Ä) beschließen. Dieser Auftrag an den Bewertungsausschuss konkretisiert letztlich seine ohnehin schon bestehende Aufgabe, den EBM an den Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik unter Beachtung des Wirtschaftlichkeitsgebotes anzupassen und deckt die relevanten (Schnell-)Diagnostika zur Unterstützung der qualitätsgesicherten Antibiotikatherapie ab. Im Rahmen dessen werden auch sogenannte Companion Diagnostics (Begleitdiagnostika) erfasst, die insbesondere im Rahmen der personalisierten Medizin eine immer größere Rolle spielen: Der Bewertungsausschuss soll nunmehr künftig den EBM in bestimmten Zeitabständen daraufhin über-

prüfen, ob die Leistungsbeschreibungen noch aktuell sind und ihn künftig zeitgleich mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V anpassen, sofern die Fachinformation des jeweiligen Arzneimittels zur Anwendung eine zwingend erforderliche und somit verpflichtende Diagnostik vorsieht (§ 87 Abs. 5b SGB V).

Relevante preisrechtliche Änderungen

Die Unternehmen der privaten Krankenversicherung (PKV) sowie die Träger der Beihilfe erhalten künftig gesetzlich einen Anspruch auf Ausgleich des Differenzbetrages zwischen Erstattungsbetrag und tatsächlichem Abgabepreis, sofern der tatsächliche Abgabepreis über dem zum Zeitpunkt der Abgabe geltenden Erstattungsbetrag liegt (vgl. § 1a

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 Studienassistentenz (IHK-Zertifikat)
- AMG/MPG-Kurse (Grundlagen, Aufbau, Auffrischung und Updates)
- Aktuelle Themen aus der KliFo
- Individuelle Inhouse-Trainings

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



Medical Valley Hechingen



MITGLIED DES BVMA
 BVMA MEMBER

Gesetz über Rabatte für Arzneimittel). Damit ist gewährleistet, dass auch die PKV und Beihilfeträger von einer rückwirkenden Geltung des Erstattungsbetrages profitieren können.

Gleichzeitig wurde in § 78 Abs. 3 AMG relativ unvermittelt eine durchaus relevante Ergänzung angefügt, aus der sich ergibt, dass in den Fällen, in denen an sich die Preisbildung nicht gilt, gleichwohl der pharmazeutische Unternehmer seinen einheitlichen Abgabepreis nicht überschreiten darf. Gilt für ein Arzneimittel ein Erstattungsbetrag, ist dieser der einheitliche Abgabepreis – mit der Folge, dass dann der Erstattungsbetrag den maximal zulässigen Preis im Sinne des § 78 AMG setzt [3]. Es handelt sich dabei also um eine Höchstpreisregelung zulasten des pharmazeutischen Unternehmers. Hintergrund der Regelung war wohl der Wunsch des Bundesrates, dass die pharmazeutischen Unternehmer auch die Vertragsapotheken der Landesjustizverwaltung zum Erstattungsbetrag beliefern. Tatsächlich geht der Wortlaut des neuen § 78 Abs. 3 AMG aber weit über diese Regelungsabsicht hinaus, da nun sämtliche Abgaben betroffen sind, die nicht der Arzneimittelpreisbindung nach der AMPreisV unterliegen, also insbesondere die Abgabe von Arzneimitteln an Krankenhausapotheken oder aber Präparate, die über den Direktvertriebsweg des § 47 Abs. 1 AMG abgegeben werden dürfen.

Zur Sicherstellung der flächendeckenden Arzneimittelversorgung durch Apotheken wird überdies die Vergütung bei Standardrezepturmitteln und Betäubungsmitteln erhöht (vgl. dazu die Regelungen in §§ 5, 7 AMPreisV).

Außerdem wird in § 1 Abs. 3 AMPreisV die Preisgestaltung bei der Abgabe von Zytostatika geändert. Bislang unterlag die Abgabe von Zytostatika in der ambulanten Versorgung durch Krankenhausapotheken an privat krankenversicherte Personen keiner Preisregulierung (vgl. § 1 Abs. 3 S. 1

Nr. 1 AMPreisV). Dieses wurde vom Gesetzgeber im Hinblick auf den Schutz der privat krankenversicherten Personen vor finanzieller Überforderung für nicht sachgerecht gehalten, weshalb nun sichergestellt werden soll, dass die Preisgestaltung bei der Abgabe von Zytostatika in der ambulanten Versorgung durch Krankenhausapotheken an privat krankenversicherte Personen gerade nicht unreguliert bleibt. Diese Ergänzung hat keine Auswirkung auf die Krankenhäuser, da die AMPreisV beim Einkauf weiterhin nicht anwendbar ist; auch ergeben sich keine Änderungen für die Abrechnung in der GKV, zu der § 129a und § 129 Abs. 5c SGB V jeweils speziellere Regelungen vorsehen. Die Arzneimittelpreisverordnung gilt somit künftig dann, wenn Krankenhausapotheken parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie zur ambulanten Versorgung abgeben.

Weiteres zur Zytostatikaversorgung

Bislang sah § 129 Abs. 5 Satz 3 SGB V vor, dass die Krankenkassen die Zytostatikaversorgung durch Verträge mit Apotheken sicherstellen können, wobei Abschlüsse auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers und die Preise und Preisspannen der Apotheken vereinbart werden können. Diese Möglichkeit wird nunmehr ersatzlos aufgehoben und bestehende Verträge werden binnen drei Monaten nach Inkrafttreten des Gesetzes unwirksam. Die bisher vorgesehene Vertragsmöglichkeit der Krankenkassen mit Apotheken führte dazu, dass eine Arztpraxis von einer größeren Anzahl von Apotheken beliefert wurde, was wiederum zu einem erhöhten Koordinationsaufwand in der Arztpraxis führte und auch Auswirkungen auf die Versorgungssicherheit von Patienten hatte. Da es hier viele Probleme und Frik-

tionen gab, hat man nicht nur einen Wegfall der Exklusivität dieser Verträge, sondern nunmehr diese Versorgungsmöglichkeit vollkommen ausgeschlossen und die geltenden Verträge nach einer gewissen Übergangsfrist für unwirksam erklärt. Die bisherige Ausschreibungsmöglichkeit der Krankenkassen mit Apotheken entfällt somit zukünftig zugunsten der Qualität und Sicherheit in der Versorgung mit Zytostatika.

Außerdem wird für den Bereich der parenteralen Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie ein dauerhafter Konfliktlösungsmechanismus durch Ausweitung der Schiedsstellenlösung eingeführt, sodass die Hilfstaxe immer relativ aktuell auf dem neuesten Stand ist. Für die Neuverhandlung wird erstmalig eine Fristvorgabe festgelegt (§ 129 Abs. 5c SGB V). Erweitert wird auch der Auskunftsanspruch der Krankenkassen und des GKV-Spitzenverbandes gegenüber Apothekern und pharmazeutischen Unternehmern im Zusammenhang mit gewährten Zytostatikapreisen: Damit die Kostenträgerseite einen noch transparenteren Marktüberblick erhält, wurde der Auskunftsanspruch in § 129 Abs. 5c SGB V auch auf Abnehmer, Mengen und Lohnhersteller erweitert und Regelungen zum Rechtsweg eingeführt (keine aufschiebende Wirkung einer Klage dagegen, kein Vorverfahren).

Wegfall der Impfstoff-Rabattverträge

Um die Sicherheit bei der Versorgung mit Impfstoffen zu erhöhen, lässt das AMVSG die Grundlage für Rabattverträge der Krankenkassen mit pharmazeutischen Herstellern entfallen. Die Vorschrift des § 132e Abs. 2 SGB V wird deshalb ersatzlos aufgehoben. Da der Impfstoffmarkt aufgrund der Komplexität der Herstellung durch eine begrenzte Anzahl von Herstellern gekennzeichnet ist und es auch in der

Vergangenheit Unwägbarkeiten hinsichtlich der Lieferfähigkeit gegeben hat, sollen künftig Impfstoffe aller Hersteller für die Versorgung zur Verfügung stehen. Mit dem Inkrafttreten des AMVSG entfällt von daher die Grundlage für die exklusive Versorgung mit Impfstoffen. Bestehende Rabattverträge können nicht verlängert werden. Begründet wird diese gesetzliche Neuregelung auch mit einer letztlichen Erhöhung der Impfquote insgesamt.

Beseitigung von Lieferengpässen

Gemäß § 52b Abs. 3a AMG müssen künftig pharmazeutische Unternehmer im Rahmen ihrer Verantwortlichkeit Krankenhäuser im Falle ihm bekannt gewordener Lieferengpässe bei verschreibungspflichtigen Arzneimitteln zur stationären Versorgung umgehend informieren. Ergänzend zu den ohnehin schon nach § 52b Abs. 1 AMG bestehenden Verpflichtungen wird der pharmazeutische Unternehmer also hier in die Pflicht genommen in Gestalt einer unmittelbaren Information an die Krankenhäuser. Als Folgeänderung zu der Änderung in § 52b AMG wird in § 73 Abs. 3 AMG die Bevorratungsmöglichkeit weiter ausgeweitet im Hinblick auf Vorratsbestellung von Importarzneimitteln durch Krankenhausapotheken, damit eine Akutversorgung der Patienten bei Lieferengpässen verbessert wird.

Sonstige Änderungen

Das Arzneimittelgesetz wird überdies an europarechtlichen Vorgaben bezüglich der Anerkennung der Tätigkeit als sachkundige Person in pharmazeutischen Betrieben mit Herstellungserlaubnis angepasst (siehe § 15 Abs. 1 und 6 AMG). Die Änderungen dienen im Ergebnis der Erleichterung der Freizügigkeit und der Berufswahl für die sachkundige Person im Bundesgebiet.

Fazit

Das Bundesgesundheitsministerium hält das AMVSG für einen wichtigen Beitrag, dass Arzneimittel mit mehr Nutzen schnell den Weg in die Versorgung finden, Antibiotikaresistenzen und Lieferengpässe bekämpft werden und die Arzneimittelversorgung von onkologischen Patienten weiter optimiert werden kann. Nicht alle Anregungen und Ergebnisse aus dem Pharmadialog haben im Gesetz ihren Platz gefunden. Das Verfahren der frühen Nutzenbewertung, im Jahre 2011 durch das AMNOG eingeführt, wurde weiter modifiziert und letztlich in einigen Punkten noch weiter verkompliziert, was nicht immer zur Transparenz auf allen Ebenen beiträgt. Ob sich diese Gesetzesnovelle also tatsächlich an ihren Zielen messen lassen können und positiv für den Forschungsstandort Deutschland sein wird, bleibt abzuwarten. |

Quellen

- [1] Vgl. Bundestags-Drucksachen (BT-Drs.) 18/10208 und 18/10608 sowie BT-Drs. 18/1149; BR-Drs. 195/17.
- [2] Vgl. Begründung zum Referentenentwurf in der Fassung vom 25.07.2016.
- [3] Vgl. auch Bundestags-Drucksache (BT-Drs.) 18/1149, S. 41.

AUTORIN



Bibiane Schulte-Bosse ist Fachanwältin für Medizinrecht in der Kanzlei Sträter Rechtsanwälte und hauptsächlich im Bereich des Krankenversicherungsrechts tätig. Sie berät und vertritt pharmazeutische Unternehmen in Fragen der Marktfähigkeit, des Vertriebs und der Erstattung von Arzneimitteln und Medizinprodukten. Ein Schwerpunkt ihrer Tätigkeit liegt in der rechtlichen Begleitung von Unternehmen durch alle Phasen des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln (AMNOG).

Kontakt
schulthe-bosse@straeterlawyers.de

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

Gesetzesänderungen zu klinischen Prüfungen – ein Update

Das 4. AMG-Änderungsgesetz – Wo stehen wir derzeit?

Das 4. Arzneimittelgesetz-(AMG-)Änderungsgesetz [1] wurde im Dezember 2016 im Bundesgesetzblatt veröffentlicht und ist am Tag nach seiner Verkündung bereits in Teilen in Kraft getreten [2]. Die darin enthaltenen Gesetzesänderungen zur klinischen Prüfung [3] sind als nationale Ausführungsvorschriften zu verstehen für die Anwendung der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 vom 16.04.2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG („EU-VO 536/2014“). Nachfolgend wird der gegenwärtige Stand der Neuregelungen im AMG zusammengefasst.

| Susanna Dienemann, Kanzlei Wachenhausen Rechtsanwälte, Lübeck

Teilweise sind die Neuregelungen im AMG bereits in Kraft getreten, mehrheitlich treten sie jedoch erst mit Geltung der EU-VO 536/2014 in Kraft, d. h. sechs Monate nach der Veröffentlichung der Mitteilung der Europäischen Kommission über die Funktionsfähigkeit des EU-Portals und der Datenbank (EU-IT-Infrastruktur) [4]. Die European Medicines Agency (EMA), die für die Errichtung des EU-Portals und der Datenbank zuständig ist, gibt derzeit als voraussichtlichen Zeitpunkt für die Funktionsfähigkeit dieser neuen EU-IT-Infrastruktur das Frühjahr 2018 an [5]. Demnach ist mit der Geltung der EU-VO 536/2014 und dem Inkrafttreten der neuen Ausführungsregelungen im AMG im Herbst 2018 zu rechnen.

Überblick über das 4. AMG-Änderungsgesetz

Das 4. AMG-Änderungsgesetz ist ein eigenständiges Artikelgesetz und besteht aus 13 Artikeln, die gleichzeitig unterschiedliche Gesetze ändern. Maßgebliche Änderungen erfahren das AMG und darin insbesondere die Regelungen über die klinische Prüfung am Menschen. Infolge dieser Änderungen ergibt sich Anpassungsbedarf in anderen Gesetzen und Verordnungen – etwa in der Arzneimittel- und Wirkstoffher-

stellungsverordnung (AMWHV), in der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) und im Heilmittelwerbegesetz (HWG) – die durch das 4. AMG-Änderungsgesetz ebenfalls vorgenommen werden.

Das 4. AMG-Änderungsgesetz hat für das Inkrafttreten der einzelnen Artikel unterschiedliche Regelungen getroffen. Die Artikel 1, 2a, 3, 7, 9, 11, 12, 12a, und 13 sind bereits am Tag nach der Verkündung im Bundesgesetzblatt in Kraft getreten, d. h. am 24.12.2016. Die übrigen Artikel 2, 4, 5, 6, 8, und 10 orientieren sich an dem Tag des Inkrafttretens der EU-VO 536/2014 (siehe oben).

Im Einzelnen heißt das: Die neuen Regelungen in §§ 41a, 41b und 41c AMG-neue Fassung (nF), die sich insbesondere an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), die Ethik-Kommissionen und das Bundesministerium für Gesundheit richten, eingeführt durch Art. 1 des 4. AMG-Änderungsgesetzes, sind bereits heute in Kraft. Die neuen Regelungen in §§ 40, 40a, 40b, 40c, 40d, 41, 42, 42a, 42c AMG-nF, die das Verfahren zur Genehmigung und Durchführung der klinischen Prüfung regeln, eingeführt durch Art. 2 des 4. AMG-Änderungsgesetzes, treten erst mit Geltung der EU-VO 536/2014 in Kraft.

Die tabellarische Übersicht auf Seite 83f. verdeutlicht, welche Gesetze durch das 4. AMG-Änderungsgesetz geändert wurden und

ob die Änderungen bereits in Kraft getreten sind (die Auflistung ist nicht abschließend).

Registrierungspflicht für Ethik-Kommissionen und Entwurf einer neuen Verfahrensordnung

Gemäß § 41a Abs. 1 AMG-nF dürfen an dem künftigen Verfahren zur Genehmigung einer klinischen Prüfung nach der EU-VO 536/2014 nur noch Ethik-Kommissionen teilnehmen, die nach Landesrecht für die Prüfung und Bewertung klinischer Prüfungen bei Menschen zuständig sind und sich beim BfArM haben registrieren lassen. Es wird erwartet, dass sich etwa 30 Ethik-Kommissionen in Deutschland registrieren lassen werden [6]. Das BfArM ist gesetzlich verpflichtet, eine Liste der registrierten Ethik-Kommissionen zu veröffentlichen und diese Liste regelmäßig zu aktualisieren [7]. Für den Fall, dass es zur Sicherstellung des neuen Genehmigungsverfahrens nach der EU-VO 536/2014 erforderlich ist, ist das Bundesministerium für Gesundheit ermächtigt, eine Bundes-Ethik-Kommission beim BfArM oder Paul Ehrlich-Institut (PEI) einzurichten [8]. Diese Ermächtigung ist ausweislich des gesetzlichen Wortlauts indes subsidiär. Weiter kann das BfArM die Registrierung einer einzelnen Ethik-Kommission aufheben oder ruhen lassen [9], wenn (a) die Vorausset-

4. AMG-ÄNDERUNGSGESETZ	
Artikel 1 Änderungen des Arzneimittelgesetzes (AMG)	§ 41a Registrierungsverfahren für Ethik-Kommissionen § 41b Verfahrensordnung und Geschäftsverteilungsplan § 41c Verordnungsermächtigung (...)
Artikel 2 Weitere Änderung des AMG	§ 40 Verfahren zur Genehmigung einer klinischen Prüfung § 40a Allgemeine Voraussetzungen für die klinische Prüfung § 40b Besondere Voraussetzungen für die klinische Prüfung § 40c Verfahren bei Hinzufügung eines Mitgliedsstaates bei Änderungen sowie bei Bewertungsverfahren § 40d Besondere Pflichten des Prüfers, des Sponsors und der zuständigen Bundesoberbehörde § 41 Stellungnahme der Ethik-Kommission § 42 Korrekturmaßnahmen § 42a Datenschutz § 42c Inspektionen (...) § 148 Übergangsvorschriften
Artikel 2a Änderung des Apothekengesetzes (ApoG)	§ 2 Abs. 2a
Artikel 3 Änderung der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV)	§ 15 Abs. 5 S. 1 Nr. 3 § 24 Abs. 2 Nr. 3
Artikel 4 Weitere Änderung der AMWHV	§ 1 Abs. 7 § 2 Nr. 7 § 13 Abs. 4 S. 2 § 18 Abs. 3 S. 2 (...) § 44 Übergangsregelung aus Anlass des Vierten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften
Artikel 5 Änderung der Verordnung über radioaktive oder mit ionisierenden Strahlen behandelte Arzneimittel (AMRadV)	§ 3 (...)
Artikel 6 Änderung der Verordnung über das datenbankgestützte Informationssystem über Arzneimittel des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI-Arzneimittelverordnung – DIMDI-AMV)	§ 2 Abs. 1
Artikel 7 Änderung der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO)	§ 14 Abs. 1. S. 1. Nr. 2
Artikel 8 Weitere Änderungen der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO)	§ 1 Abs. 2 § 14 Abs. 1b § 38
Artikel 9 Änderung der Bundes-Apothekerordnung (BApO)	§ 2 Abs. 3
Artikel 10 Änderung der Arzneimittelfarbstoffverordnung (AMFarbV)	§ 1 Abs. 1
Artikel 11 Änderung der AMG-Zivilschutzausnahmereverordnung (AMGZSAV)	§ 1 Abs. 2 § 3 (...)

Fortsetzung der Tabelle auf der nächsten Seite

- = Gesetzesänderung ist bereits in Kraft getreten
- = Gesetzesänderung tritt erst mit Geltung der EU-VO 536/2014 in Kraft

4. AMG-ÄNDERUNGSGESETZ (FORTSETZUNG)	
Artikel 12 Änderung des Heilmittelwerbegesetzes (HWG)	§ 1 § 8 S. 1 § 15 Abs. 1 Nr. 5
Artikel 12a Änderung des Zweiten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften	Artikel 15 Abs. 2 Artikel 15 Abs. 10
Artikel 13 Inkrafttreten, Außerkrafttreten	Hierin sind die Regelung zum Inkrafttreten bzw. Außerkrafttreten des 4. AMG Änderungsgesetzes selbst geregelt.

= Gesetzesänderung ist bereits in Kraft getreten

= Gesetzesänderung tritt erst mit Geltung der EU-VO 536/2014 in Kraft

zungen für eine Registrierung nicht oder nicht mehr erfüllt sind, oder (b) wenn die Ethik-Kommission gegen die künftige Verfahrensordnung nach § 41b AMG-nF verstößt.

Die künftige Verfahrensordnung liegt gegenwärtig als Referentenentwurf vor und ist betitelt als „Verordnung über das Verfahren und die Zusammenarbeit der Bundesoberbehörden und der registrierten Ethik-Kommissionen bei der Bewertung von Genehmigungsanträgen für klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln (Klinische-Prüfung-Verfahrensverordnung – KPVVO)“. In der KPVVO werden die Einzelheiten geregelt für: (a) das Registrierungsverfahren der Ethik-Kommissionen, (b) die Anforderungen an den von den registrierten Ethik-Kommissionen zu erlassenden Geschäftsverteilungsplan, (c) die Zusammenarbeit mit den Bundesoberbehörden bei der Bewertung der künftigen Genehmigungsanträge (insbesondere die einzuhaltenden Fristen) sowie (d) die Gebühren der Ethik-Kommissionen [10].

Die bis zum 30.09.2017 registrierten Ethik-Kommissionen sind nach § 41b Abs. 2 AMG-nF verpflichtet, bis zum 01.01.2018 einen ersten Geschäftsverteilungsplan für die Bearbeitung der künftigen Genehmigungsanträge gemäß den Vorgaben der künftigen KPVVO zu erlassen. Demgemäß ist davon auszugehen, dass der gegenwärtige Entwurf der KPVVO bis zum 30.09.2017 das verordnungsgeberische Verfahren [11]

durchlaufen hat und in seiner finalen Fassung in Kraft getreten sein wird.

ANMERKUNG DER REDAKTION:
Zur Registrierung von Ethik-Kommissionen siehe auch den Beitrag „Recht § Regularien UP TO DATE – I. Entwurf zur Klinische-Prüfung-Verfahrensverordnung (KPVVO)“ auf Seite 86 ff.

Ausblick

Das künftige Verfahren für die Genehmigung von klinischen Prüfungen in Deutschland ist in Art. 4 ff. EU-VO 536/2014 und §§ 40 ff. AMG-nF geregelt. Die europäischen Vorschriften und die nationalen Ausführungsvorschriften greifen ineinander und sind somit in enger Zusammenschau zu lesen und anzuwenden. Die künftige Bewertung des Genehmigungsantrags erfolgt durch einen Bewertungsbericht, der sich in einen Teil I (vornehmlich medizinisch-wissenschaftliche Aspekte) und einen Teil II (vornehmlich ethische Aspekte) untergliedert.

Der europäische Gesetzgeber hat es in der EU-VO 536/2014 dem nationalen Gesetzgeber überlassen zu entscheiden, inwieweit die nationalen Ethik-Kommissionen in die Bewertung der beiden Berichtsteile einbezogen werden [12]. Die künftigen Regelungen des AMG sehen in §§ 40 Abs. 4 S. 1 und Abs. 5 S. 1 AMG-nF vor, dass die zuständige Bundesoberbehörde die Aufgaben

nach Art. 6 der EU-VO 536/2014 wahrnimmt, d.h. Teil I des Bewertungsberichts bearbeitet, und die jeweils zuständige Ethik-Kommission die Aufgaben nach Art. 7 der EU-VO 536/2017 wahrnimmt, d.h. Teil II des Bewertungsberichts bearbeitet. Die Bundesoberbehörde ist an die Ausführungen der zuständigen Ethik-Kommission bzgl. der Bewertungen in Teil II gebunden.

Ferner hat die Ethik-Kommission in Bezug auf den Teil I des Bewertungsberichts für einige Aspekte ein Recht zur Stellungnahme. Diese Stellungnahme der Ethik-Kommission hat die Bundesoberbehörde gemäß § 41 Abs. 3 S. 1 AMG-nF „maßgeblich zu berücksichtigen“. Das Bundesministerium für Gesundheit führt hierzu aus, dass nach den Erfahrungen aus dem Pilotprojekt [13] insoweit keine Probleme zu erwarten sind. Außerdem führt das zuständige Bundesministerium aus, dass die Regelung so zu verstehen ist, dass die Bundesoberbehörde die Stellungnahme der Ethik-Kommission „eigentlich“ berücksichtigen muss, es sei denn die Bundesoberbehörde kommt zu dem Schluss, dass die Ethik-Kommission den betreffenden Aspekt wissenschaftlich falsch beurteilt [14].

Fazit

Mit den neu geschaffenen Regelungen im AMG als nationale Ausführungsvorschriften zur Anwendung der EU-VO 536/2015 und dem

vorliegenden Entwurf der Klinische-Prüfung-Verfahrensverordnung (KPVVO) steht Deutschland in den Startlöchern, die neue EU-VO 536/2014 auch praktisch anzuwenden. Ob das formulierte Ziel des Gesetzgebers, einen forschungsfreundlichen Rahmen zu schaffen und Deutschland als Forschungsstandort zu stärken, tatsächlich erreicht wird, bleibt abzuwarten.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind vor allem die Ethik-Kommissionen gefragt, einen Geschäftsverteilungsplan zu entwickeln und jeweils dafür zu sorgen, dass sie die Anforderungen für ihre Registrierung beim BfArM erfüllen, so sie denn bei der Genehmigung von klinischen Prüfungen am Menschen künftig beteiligt sein wollen.

Infolge der Übergangsfristen zur verpflichtenden Anwendung der EU-VO 536/2014 werden für einen Zeitraum von drei Jahren die neuen und alten Regelungen des AMG parallel anwendbar sein. Dass es hierbei für alle Beteiligten bereits in der praktischen Organisation zu Schwierigkeiten kommen wird, gilt als nicht unwahrscheinlich. |

Quellen

[1] Viertes Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften v. 20.12.2016, BGBl. I 2016 Nr. 63 v. 23.12.2016 („4. AMG-Änderungsgesetz“).

[2] Vgl. Art. 13 d. 4. AMG-Änderungsgesetz, Art. 82 EU-VO 536/2014.

[3] Das heißt die bisherigen Regelungen in §§ 40 ff. AMG betreffend.

[4] Vgl. dazu Art. 82 d. Verordnung (EU) Nr. 536 v. 16.04.2014 über klinisch Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG, Abl. L 158 v. 27.05.2015, S. 1 („EU-VO 536/2014“).

[5] Nach vielfachen Verschiebungen dieses Termins durch die EMA ist gegenwärtig davon auszugehen, dass dieser Termin nun eingehalten wird. In dem Papier der EMA „Delivery time frame for the EU portal and EU database“ v. 17.12.2015 (EMA/760345/2015 Endorsed) heißt es bzgl. dieses Zeitrahmens: „This is a maximum timeline and every effort will be made to bring the Regulation into application as soon as possible“.

[6] Derzeit nehmen 33 Ethik-Kommissionen an dem gemeinsamen Pilotprojekt von Bundesoberbehörden und Ethik-Kommissionen zur

Bearbeitung von Anträgen klinischer Prüfungen nach der EU-VO 536/2014 unter gleichzeitiger Berücksichtigung der gesetzlichen Vorgaben von Arzneimittelgesetz und GCP-Verordnung teil.

[7] Vgl. § 41a Abs. 5, 6 AMG-nF.

[8] Die Idee der Einrichtung einer zentralen Ethik-Kommission ist nicht gänzlich neu. Bereits heute gibt es eine Zentrale Ethik-Kommission für Stammzellforschung beim Robert Koch-Institut.

[9] Vgl. § 41 Abs. 6 AMG-nF.

[10] Zur Höhe der Gebühren für die Ethik-Kommissionen bzgl. § 12 der KKPVO-E und dort Anlage III; die Gebühren werden künftig durch eine Gesamtgebühr von der zuständigen Bundesoberbehörde erhoben, vgl. § 40 Abs. 6 S. 1 AMG-nF.

[11] Die Verfahrensordnung wird vom Bundesministerium für Gesundheit mit Zustimmung des Bundesrats als Rechtsverordnung erstellt, vgl. § 41c AMG-nF.

[12] Vgl. Art. 4 UA 2 EU-VO 536/2014.

[13] Siehe oben Fußnote [6].

[14] Vortrag von Dr. Nickel (Bundesministerium für Gesundheit) bei der BAH Infoveranstaltung zum 4. AMG-Änderungsgesetz (06.03.2017).

AUTORIN



Susanna Diemann, LL.M. ist Rechtsanwältin und seit 2015 Partnerin in der Kanzlei Wachenhausen Rechtsanwälte. Die Kanzlei arbeitet hoch spezialisiert im Arzneimittel- und Medizinproduktrecht und berät in erster Linie Unternehmen der Arzneimittel- und Medizinprodukteindustrie sowie Forschungseinrichtungen und auch Verbände zu Fragen aus dem Bereich der klinischen Forschung, des regulatorischen Rechts sowie zu Fragestellungen aus dem Heilmittelwerberecht und zur Korruptionsvorbeugung im Heilmittelwesen.

Kontakt

s.dienemann@wachenhausen-law.com

Pharma & Healthcare Ihre Weiterbildung in 2017

Exzellente Qualität – akkreditiert durch die PharmaTrain Federation

Unsere Seminare im Bereich Klinische Forschung

- **Prüfplanentwicklung in klinischen Prüfungen**
Webcode: PM08242
- **Risk-based Quality Management**
Webcode: PM09244
- **Digitale NIS**
Webcode: PM09952
- **4-tägiger Intensivlehrgang zum Quality Specialist in der Klinischen Forschung**
Webcode: PM10242
- **Update ICH GCP E6 (R2)**
Webcode: PM10245

Unsere Seminare im Bereich Zulassung

- **Qualitätsbedingte Variations**
Webcode: PM07940
- **Regulatory Compliance & GMP Compliance**
Webcode: PM07941
- **Freigabe von Produktinformationstexten und Educational Material**
Webcode: PM07233
- **All About Regulatory Affairs in Europe**
Webcode: PM08231
- **Regulatory Leaders' FORUM**
Webcode: PM09234
- **Marketing Authorisation in ASIA**
Webcode: PM10231

Unsere Seminare im Bereich Pharmakovigilanz

- **Medical Writing in Pharmacovigilance**
Webcode: PM07200
- **Safety Handling in Patient Support- & Market Research-Programmen**
Webcode: PM08201
- **ICSR Reporting 2017**
Webcode: PM08202
- **Masterclass EU QPPV**
Webcode: PM09203
- **Der Drug Safety EXPERT**
Webcode: PM10202

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



Recht § Regularien UP TO DATE

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

I. Entwurf zur Klinische-Prüfung-Verfahrensverordnung (KPVVO)

Das Bundesgesundheitsministerium hat im März den Referententwurf für die Verordnung über das Verfahren und die Zusammenarbeit der Bundesoberbehörden und der registrierten Ethik-Kommissionen bei der Bewertung von Genehmigungsanträgen für klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln, kurz Klinische-Prüfung-Verfahrensverordnung (KPVVO), veröffentlicht.

Der durch das 4. AMG-Änderungsgesetz (siehe hierzu auch den Beitrag „Die Verordnung über die Durchführung klinischer Prüfungen mit Humanarzneimitteln wird geändert“ in „pharmazeutische medizin“ 2016; 18(2):120–121) eingefügte § 41b Absatz 1 AMG (Arzneimittelgesetz) sieht vor, dass das Bundesministerium für Gesundheit durch Rechtsverordnung mit Zustimmung des Bundesrates eine Verfahrensordnung über die Zusammenarbeit der Bundesoberbehörden und der registrierten Ethik-Kommissionen bei der Bewertung von Anträgen auf Genehmigung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln nach der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 erstellt. In der Verfahrensordnung sollen insbesondere die Einzelheiten des Registrierungsverfahrens, die Fristen für die Stellungnahmen und Bewertungsberichte der registrierten Ethik-Kommissionen, die Gebührenanteile für die Stellungnahmen

und Bewertungsberichte der registrierten Ethik-Kommissionen, die Kriterien für einen Geschäftsverteilungsplan sowie die Vorgaben für das Ersuchen um zusätzliche Informationen beim Sponsor festgelegt werden.

Bereits durch das 4. AMG-Änderungsgesetz wurden die Regelungen über die Zusammenarbeit der Bundesoberbehörden und der registrierten Ethik-Kommissionen bei der Bewertung von Anträgen auf Genehmigung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln in einer Verfahrensordnung konkretisiert. So müssen sich nach § 41a AMG öffentlich-rechtliche, unabhängige Ethik-Kommissionen beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) registrieren lassen, sofern sie beabsichtigen, nach der EU-Verordnung Nr. 536/2014 entsprechende Aufgaben wahrzunehmen. Bereits jetzt dürfen klinische Prüfungen nur durchgeführt werden, wenn eine Ethik-Kommission eine zustimmende Bewertung abgegeben hat. Die durch § 41a AMG vorgegebenen Anforderungen an eine Registrierung dürften im Wesentlichen von einigen der bislang tätigen Ethik-Kommissionen erfüllt werden.

Durch die Verordnung sollen zentrale Bereiche geregelt werden wie die Registrierung von Ethik-Kommissionen, die Erstellung eines Geschäftsverteilungsplans, die Zusammenarbeit zwischen Ethik-Kommissionen und den Bundesoberbehörden und die Festlegung der von

den Ethik-Kommissionen zu erhebenden Gebühren.

Registrierungsantrag

Der Antrag auf Registrierung ist beim BfArM durch den Träger der jeweiligen Ethik-Kommission elektronisch zu stellen. Das BfArM kann im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) die Anforderungen an die Form und den Inhalt des Registrierungsantrags veröffentlichen.

Im Rahmen des Antrags ist die gem. § 41a Abs. 3 Nr. 1 AMG erforderliche Expertise der Mitglieder der Ethik-Kommission und deren externer Sachverständiger nachzuweisen. Bedauerlich ist, dass die Regelung zu Kenntnissen der englischen Sprache nur als Sollvorschrift ausgestaltet ist. Hier wäre im Sinne der immer häufiger werdenden internationalen Studien eine Mussvorschrift wünschenswert gewesen. Auch wird festgelegt, welche Anforderungen an die Laienmitglieder zu stellen sind. Hier sind eine Reihe von Berufsgruppen oder beruflicher Erfahrungen ausgeschlossen.

Dem Antrag ist ferner eine Geschäftsordnung beizufügen, aus der sich die Grundsätze der Arbeitsweise der Ethik-Kommission finden. Insbesondere zu den Fragen der Tätigkeitsberichte, Sitzungsprotokolle und Aufbewahrungsfristen. Darüber hinaus muss sich die Ethik-Kommission verpflichten, die Bewertungen nach den anerkannten aktuellen wissenschaftlichen Standardverfahren durchzuführen. Insgesamt soll sich

aus der Geschäftsordnung der Eindruck ergeben, dass die Ethik-Kommission in der Lage ist, die Stellungnahmen und Bewertungsberichte entsprechend den gesetzlichen Anforderungen und im Rahmen der europarechtlich vorgegebenen Fristen zu erstellen und zu übermitteln.

Geschäftsverteilungsplan

Nach dem Entwurf der KPVVO ist ein Geschäftsverteilungsplan aufzustellen, aus dem sich die Zuständigkeit der Ethik-Kommissionen für die Bearbeitung eingehender Anträge ergibt. Dieser Geschäftsverteilungsplan wird dabei unter Berücksichtigung der Gesamtzahl der registrierten Ethik-Kommissionen und ihrer jeweiligen Kapazitäten erstellt. Dabei kann das BfArM auch eine Mindestanzahl zu bearbeitender Anträge pro Ethik-Kommission festlegen.

Eine Wiedereinreichung eines einmal zurückgenommenen Antrags, die Bewertung von wesentlichen Änderungen und eine Hinzufügung eines weiteren Mitgliedsstaates im Verfahren nach Art. 14 VO Nr. 536/2014 sollen keine Auswirkungen auf die bestehende Zuständigkeit der ursprünglichen Ethik-Kommission haben.

Genehmigungsverfahren

Der Entwurf zur KPVVO regelt ferner die Fristen für bestimmte

Schritte im Bewertungsverfahren durch die Ethik-Kommission.

Es werden für die in Teil I und Teil II des Bewertungsberichtes zu behandelnden Aspekte jeweils unterschiedliche Fristen für die Übermittlung der Stellungnahmen an die zuständige Bundesoberbehörde aufgestellt. Diese variieren, je nachdem, ob Deutschland berichterstattender oder betroffener Mitgliedsstaat ist.

Gleiches sieht dieser Abschnitt der KPVVO für den Fall eines Antrags auf eine wesentliche Änderung vor.

Gebühren

Die KPVVO sieht in ihrer Anlage III ein Gebührenverzeichnis vor, welches Gebühren und Rahmensätze für bestimmte typische Amtshandlungen von Ethik-Kommissionen beinhaltet. Die landesrechtlichen Gebührenregelungen können ergänzend herangezogen werden.

Diskussionsstand

Der Entwurf zu der KPVVO ist in der Vergangenheit von einigen betroffenen Industrieverbänden kommentiert worden. Unter anderem ist die Deutsche Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e.V. (DG-PharmMed) zu einer Kommentierung aufgerufen worden (siehe E-Mail an die Mitglieder der DGPharmMed vom 28. März 2017).

Es liegen daher mittlerweile eine Vielzahl von Kommentierungen zum Entwurf der KPVVO vor, welche aus der jeweiligen Perspektive des Industrieverbandes oder der Fachgesellschaft Änderungen in bestimmten Detailpunkten anregt.

Der Eindruck des Autors ist es jedoch, dass alle Betroffenen mit den Grundsätzen und dem Regelungsansatz der KPVVO einverstanden sind und diese als sinnvolle und nützliche Regelung ansehen.

Es bleibt abzuwarten, in welcher Fassung die KPVVO letztendlich in Kraft treten wird.

II. Zehn Jahre Rabattverträge für Arzneimittel

Mittlerweile gehören Rabattverträge zwischen den Kostenträgern der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) und pharmazeutischen Unternehmen zum festen Bestandteil der Versorgung der Versicherten und sind als Kostendämpfungsinstrument etabliert. Dies war jedoch nicht immer so, denn die Anfangsjahre der Rabattverträge waren alles andere als erfolgreich. Es brauchte zwei weitere Gesetzesänderungen, um dem Kostendämpfungsinstrument Rabattvertrag letztendlich zum Durchbruch zu verhelfen.

Zum 1. April 2007 trat das GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz

ANZEIGE

YOU NEED FULL COMMITMENT FOR BEST RESULTS. IN EVERY PHASE.

- ▶ We offer the complete range of clinical development and consulting services
- ▶ We work for pharmaceutical, biotechnology and medical device companies
- ▶ We are present in Munich, Budapest, London, Prague & Warsaw

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

Heimeranstrasse 35 · 80339 Munich · Germany

The Clinical Trial Optimizer

 **FGK**
CLINICAL RESEARCH

(GK-WSG) in Kraft. Im Ergebnis hat es über eine Änderung an der aut-idem-Regelung bei der Verordnung zulasten der GKV dem Kostensenkungsinstrument die nötige Durchsetzungskraft verliehen.

Die zunächst wenig erfolgreiche Geburt des Kostensenkungsinstruments Rabattvertrag fand allerdings schon einige Jahre früher statt. Der mit dem GKV-Modernisierungsgesetz (GMG) eingefügte § 130a SGB V (Sozialgesetzbuch Fünftes Buch) sah schon im Jahr 2004 vor, welche Arten von Rabatten die pharmazeutischen Unternehmen den Kostenträgern der GKV gewähren können bzw. müssen.

Der Abschluss von Rabattverträgen war für die Hersteller zu dieser Zeit aber wenig interessant, da es nicht im SGB V geregelt war, ob und wann solche Arzneimittel, für die ein Rabattvertrag besteht, abgegeben werden müssen. Es gab also keine Bevorzugung rabattierter Arzneimittel vor anderen, nicht rabattierten. Insofern wurden zu jener Zeit nur vereinzelt Rabattverträge abgeschlossen.

Das Arzneimittelversorgungs-Wirtschaftlichkeitsgesetz (AVWG) verbesserte die Situation der Rabattverträge im Jahr 2006 ein wenig, indem es Naturalrabatte der Hersteller an die Apotheken grundsätzlich verbot und Barrabatte einschränkte. Letztendlich sollte die GKV als Kostenträger von den Rabatten profitieren, und nicht die Apotheken.

Das AVWG sorgte für einen Anstieg der Zahl von Rabattverträgen. Insbesondere die Allgemeinen Ortskrankenkassen (AOKen) schlossen zu dieser Zeit eine Vielzahl von Rabattverträgen ab.

Letztendlich hat die Änderung der aut-idem-Regelung in § 129 SGB V den Rabattverträgen zum Durchbruch verholfen. Seit der durch das GKV-WSG erfolgten Änderung dieser Regelung muss der Apotheker bei Bestehen eines Rabattvertrages zwischen dem Kostenträger des Versicherten und einem pharmazeutischen Unternehmen das Arzneimittel dieses pharmazeutischen Unternehmers abgeben, wenn der Arzt einen Wirkstoff verordnet oder

die Ersetzung des verordneten Arzneimittels nicht ausgeschlossen hat.

Pharmazeutische Unternehmer konnten somit erstmals so etwas wie eine Planungs- und Abnahmesicherheit erlangen, indem ihnen nun grundsätzlich die Versorgung aller Versicherten eines Kostenträgers der GKV offenstand, mit der ein Rabattvertrag geschlossen wurde.

Verschiedene weitere Steuerungsinstrumente, die durch das GKV-WSG eingeführt wurden, leisteten dem Erfolg dieses Kostendämpfungsinstrumentes weiteren Vorschub. Zu nennen sind beispielsweise die Ausnahme der Verordnung rabattierter Arzneimittel aus der Wirtschaftlichkeitsprüfung und die Möglichkeit für die GKV als Kostenträger, ihren Mitgliedern bzw. Versicherten die Zahlung bei rabattierten Arzneimitteln ganz oder zur Hälfte zu erlassen.

Das Kostendämpfungsinstrument der Rabattverträge wird nicht ohne Grund als Goldgrube der Krankenkassen bezeichnet (Uwe Hüsgen: Rabattverträge – Goldgrube der Krankenkassen, Deutsche Apotheker Zeitung, Nr. 15 vom 13. April 2017, S. 23–25). Seit dem Jahr 2007 hat sich der Anteil der zulasten der GKV als Kostenträger abgegebenen rabattierten Arzneimittel von rund 18 Prozent auf rund 60 Prozent im Jahr 2016 erhöht.

Ein noch eindrucksvolleres Bild zeichnet sich ab, wenn man die Summe der von der GKV erwirtschafteten Rabatte betrachtet. Diese lagen im Jahr 2008 noch bei rund 310 Millionen Euro und stiegen bis 2016 auf 3.850 Millionen Euro an. Bezogen auf ein einzelnes rabattiertes Arzneimittel ist der Rabatt von durchschnittlich 1,20 Euro im Jahr 2008 auf 9,69 Euro im Jahr 2016 angestiegen (weitere Kenngrößen finden sich bei Hüsgen – ebenda).

Diese Zahlen zeigen beeindruckend, wie viel Geld die GKV in den letzten Jahren durch die Abgabe von rabattierten Arzneimitteln einsparen konnte. Diese Zahlen werden voraussichtlich auch in den nächsten Jahren weiter ansteigen.

Die pharmazeutischen Unternehmer werden das Phänomen der Rabattverträge zukünftig noch stärker

in die Planung des Lebenszyklus eines Arzneimittels einplanen müssen. Neben der Frage des vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bewerteten Zusatznutzens werden dann bei der Markteinführung auch schon Gedanken zu späteren Rabattverträgen angezeigt sein.

III. Die Folgen des Brexit für die Pharmaindustrie

Die Folgen des am 29. März 2017 offiziell verkündeten Ausstiegs des Vereinigten Königreichs aus der Europäischen Union (EU) werden seit einiger Zeit von verschiedensten Interessenvertretern für ihre jeweiligen Branchen durchgespielt und in Empfehlungen umgesetzt.

Der Brexit wird auch auf Unternehmen der pharmazeutischen Industrie Auswirkungen haben, unabhängig davon, ob sie im Vereinigten Königreich ansässig sind, oder nicht. Diese Rubrik „Recht § Regularien UP TO DATE“ kann allerdings die Themen rund um den Brexit nur streifen und Anregungen geben, sich mit möglichen Konsequenzen für das eigene Unternehmen auseinanderzusetzen.

Zugang zum Arzneimittelmarkt

Der europäische Binnenmarkt ermöglicht mit seinen vier Grundfreiheiten, dem freien Waren-, Dienstleistungs-, Kapital- und Personenverkehr, einen uneingeschränkten Zugang der Unternehmen eines Mitgliedsstaates zu den Märkten der anderen Mitgliedsstaaten. Daher können auch europäische Arzneimittelunternehmen ihre Produkte grundsätzlich auf dem Markt des Vereinigten Königreichs anbieten. Einzige Voraussetzung ist, dass die Arzneimittel eine Zulassung für das Vereinigte Königreich haben müssen. Dies ist bei vielen Arzneimitteln mit einer europäischen Zulassung nach dem im Jahr 1995 eingeführten europäischen Zulassungsverfahren der Fall.

Der Brexit führt dazu, dass die Grundsätze des europäischen Binnenmarktes nicht mehr anwendbar demnächst sein werden und Arzneimittel zukünftig die national durch das Vereinigte Königreich

festgelegten Einfuhrbestimmungen erfüllen müssen.

Auswirkungen auf Zulassungsverfahren

Mit dem Austritt des Vereinigten Königreichs wird das System der europäischen Zulassung und des europäischen Binnenmarkts wahrscheinlich in der derzeit bestehenden Ausprägung im Vereinigten Königreich nicht mehr auf Arzneimittel von Unternehmen aus anderen Mitgliedsstaaten der EU anwendbar sein.

Zu befürchten steht, dass sich im Vereinigten Königreich ein eigenes nationales Zulassungsverfahren als alleinige Marktzutrittsvoraussetzung etablieren wird. Arzneimittel werden also voraussichtlich ein nationales Zulassungsverfahren durchlaufen müssen. Ob und in welchem Umfang bestehende oder neue zentrale Zulassungen weiterhin akzeptiert werden, ist nicht abzusehen.

Auch im Falle der dezentralen Zulassungen werden sich Auswirkungen ergeben. Die dezentrale Zulassung ist ein Zulassungskonzept der EU und somit können nur Mitgliedsstaaten als federführendes Land tätig werden. In allen dezentralen Zulassungsverfahren, in denen das Vereinigte Königreich als verfahrensführendes Land fungierte, wird man nach einem neuen federführenden Land Ausschau halten müssen. Für die Arzneimittelhersteller fällt damit sogleich auch die Zulassung weg und sie müssen sich um eine neue nationale Zulassung im Vereinigten Königreich bemühen. Die Konsequenzen sind also vergleichbar mit denen einer bestehenden zentralen Zulassung.

Parallelhandel mit Arzneimitteln

Eine weitere Folge des Brexits wird sein, dass das Vereinigte Königreich kein Ländermarkt im Europäischen Wirtschaftsraum (EWR) mehr sein wird. Die Teilnahme am EWR ist jedoch Voraussetzung für die Teilnahme am Parallelhandel mit Arzneimitteln innerhalb des EWR.

Der Parallelhandel mit Arzneimitteln lebt von dem unterschiedlichen Preisniveau in den einzelnen Ländermärkten. Der Parallelhandel

nutzt somit das unterschiedliche Preisniveau aus und kauft Originalpräparate auf Ländermärkten mit niedrigerem Preisniveau, um sie auf Ländermärkten mit höherem Preisniveau wieder zu verkaufen. Derzeit machen Deutschland, das Vereinigte Königreich, die Niederlande, Irland und die skandinavischen Länder rund 95 Prozent dieses Nettoimports aus, wobei rund 20 Prozent des Nettoimports in das Vereinigte Königreich gehen.

Es steht zu befürchten, dass das Vereinigte Königreich nach dem Ausstieg aus der EU nicht mehr Ländermarkt des EWR sein wird. Damit entfällt eine der fundamentalen Voraussetzungen für den Parallelhandel mit dem Vereinigten Königreich. Das Vereinigte Königreich ist eine bedeutende Drehscheibe für den Parallelhandel. Dies gilt sowohl für den oben beschriebenen Anteil von 20 Prozent des Nettoimports, aber auch beim Nettoexport von Arzneimitteln ist das Vereinigte Königreich eine nicht zu unterschätzende Größe.

Eine positive Konsequenz könnte der Wegfall des Vereinigten Königreichs als großes Nettoimportland des EWR haben. Die bisher durch den Import den anderen Märkten des EWR entzogenen Arzneimittel werden dann wieder in diesen Ländern zur Verfügung stehen. |

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

ANZEIGE



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



Ein Kommentar zur Albiglutid-Entscheidung des Landessozialgerichts Berlin-Brandenburg

Der Aufreger – Kein Mischpreis bei Arzneimitteln?

In jüngster Zeit hat eine Entscheidung zu einem erstattungsbetragsregulierten Arzneimittel für Turbulenzen gesorgt: Die Rede ist von dem aktuellen Beschluss des Landessozialgerichts (LSG) Berlin-Brandenburg vom 01.03.2017 (Az. L 9 KR 437/16 KL ER) – ein Verfahren des einstweiligen Rechtsschutzes, was sich gegen einen Schiedsspruch der Gemeinsamen Schiedsstelle nach § 130b Abs. 5 SGB V (Sozialgesetzbuch Fünftes Buch) zu dem Wirkstoff Albiglutid richtet. Zwar ist es nur eine vorläufige Entscheidung und kein Hauptsache-Urteil, außerdem betrifft es nur ein Arzneimittel ohne wesentliche Marktbedeutung, dennoch hat es dieser Beschluss in sich, wie die Autorin nachfolgend erläutert.

| Bibiane Schulte-Bosse, Sträter Rechtsanwälte, Bonn

Die Richter befanden unter anderem, dass ein Mischpreis bei Arzneimitteln, bei denen die Nutzenbewertung zwischen Subgruppen mit und ohne Zusatznutzen differenziert, rechtswidrig sei. Der Preis des Arzneimittels würde in diesen Fällen für die Indikation ohne Zusatznutzen über dem Preis der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen, und das sei nach Auffassung der Richter unwirtschaftlich. So lautet im Kern der oben genannte Beschluss des LSG Berlin-Brandenburg vom 01.03.2017. Die Tragweite dieser Entscheidung ist breit und versetzt eine ganze Branche in Alarmstimmung.

Das Arzneimittel Eperzan® mit dem Wirkstoff Albiglutid ist bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung indiziert – als Monotherapie (wenn Diät und Bewegung

allein zur Blutzuckereinstellung nicht ausreichen bei Patienten, für die die Anwendung mit Metformin aufgrund von Kontraindikation oder Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird) oder aber als Kombinationstherapie (mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken). Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hatte mit Beschluss vom 19.03.2015 dem Arzneimittel in der Zweifachkombination mit Metformin einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen zugesprochen; in allen anderen vom G-BA gebildeten Subgruppen wurde der Zusatznutzen als nicht belegt eingestuft. Da sich der pharmazeutische Unternehmer und der Spitzenverband

der Krankenkassen (GKV-Spitzenverband – GKV-SV) in den Erstattungsbetragsverhandlungen nicht auf einen Preis für das Präparat einigen konnten, musste die Gemeinsame Schiedsstelle entscheiden. Der von der Schiedsstelle in ihrer Entscheidung vom 06.04.2016 festgesetzte Erstattungsbetrag lag nur knapp unter den Preisvorstellungen des Herstellers. Dagegen hat der GKV-SV Klage eingereicht (LSG Berlin-Brandenburg, Az. L 9 KR 213/16 KL); eine Entscheidung im Hauptsacheverfahren wird für den Sommer 2017 erwartet. Gleichzeitig hatte der GKV-SV einstweiligen Rechtsschutz in Anspruch genommen und das LSG Berlin-Brandenburg hat in dem hier in Rede stehenden Beschluss vom 01.03.2017 wie beantragt die aufschiebende Wirkung der Klage gegen den Schiedsspruch angeordnet. Im Rahmen dieser Entscheidung er-



klären die Richter die sogenannte Mischpreisbildung bei Arzneimitteln, die in bestimmten Indikationen bzw. Subgruppen teilweise einen Zusatznutzen zugesprochen bekommen haben, teilweise aber auch nicht, für rechtswidrig.

Grundsätzlich gilt für Arzneimittel ohne Zusatznutzen eine Preisobergrenze in Gestalt der Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das LSG ist nun der Auffassung, dass auch ein Arzneimittel, das nur zum Teil keinen Zusatznutzen hat, unter diese Vorgabe fällt. Folge wäre, dass für Arzneimittel, die nur teilweise einen Zusatznutzen haben, gleichwohl die Preisobergrenze des § 130b Abs. 3 Satz 1 SGB V gelten würde. Dieses widerspricht nicht nur der Systematik der Rahmenvereinbarung, sondern bewirkt auch eine un gerechtfertigte Benachteiligung der Arzneimittel, die zumindest in einem Teil ihrer Subgruppen vom G-BA einen Zusatznutzen zugesprochen bekommen haben.

Schon eine einfache Kontrollüberlegung zeigt, dass die Auffassung des LSG Berlin-Brandenburg falsch sein muss: Unterstellt, drei unterschiedliche Arzneimittel haben die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie. Das Arzneimittel A hat gar keinen Zusatznutzen, das Arzneimittel B hat für 10 Prozent der Population einen Zusatznutzen und das Arzneimittel C hat für 90 Prozent der Population einen Zusatznutzen. Nach Auffassung des LSG würde dann für alle drei Arzneimittel der gleiche Preis gelten. Wäre das ein fairer Erstattungsbetrag?

Ferner hat sich das Landessozialgericht Berlin-Brandenburg zu Aussagen über die angemessene Höhe eines Erstattungsbetrages geäußert. Es vertritt die Auffassung, mit relativ einfachen Methoden den wirtschaftlichen Erstattungsbetrag bestimmen zu können. Im Falle eines nur geringfügigeren Zusatznutzens sei das Doppelte des Preises der zweckmäßigen Vergleichstherapie jedenfalls angemessen; höhere Zuschläge müssten ausführlich begründet und gerichtlich überprüfbar sein. Auch hier zeigt sich nach Ansicht der Autorin die Friktion mit

der Realität, da es etliche Schiedssprüche gibt, die auf das 30- oder 40-Fache des Preises der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinauslaufen und der Preis von den Vertragspartnern trotzdem als angemessen angesehen wurde. Der Spielraum der Schiedsstelle würde durch eine solche Rechtsprechung, so sie sich denn irgendwann einmal rechtskräftig bestätigt sehen sollte, deutlich begrenzt und durch einen Algorithmus ersetzt, der Einzelfallentscheidungen verunmöglicht.

Durch die Gesetzesmaterialien zieht sich das ausdrückliche formulierte Ziel, mit einem angemessenen Erstattungsbetrag einen Interessenausgleich zwischen den Interessen des Unternehmers und den Interessen der versicherten Gemeinschaft zu ermöglichen. Es kann aber nicht fair sein, wenn z. B. für drei Arzneimittel mit derselben zweckmäßigen Vergleichstherapie der gleiche Erstattungsbetrag gilt, egal ob das Präparat gar keinen oder in den meisten Populationen einen Zusatznutzen hat.

Die Richter des LSG Berlin-Brandenburg postulieren als Lösungsmöglichkeit für die angeblich rechtswidrige Mischpreisbildung weiter, dass der G-BA regelhaft prüfen solle, ob er für Patientengruppen ohne Zusatznutzen einen Leistungsauschluss oder zumindest einen Therapiehinweis beschließt. Das LSG meint also, dass die Lösung in den Händen des G-BA läge, was aus Sicht der Autorin inkonsequent ist: Der G-BA kann die Verordnungsfähigkeit einschränken, er muss es aber nicht. Auch das Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV (Arzneimittelversorgungsgesetz – AMVSG) hat hier zu diesem Punkt keinerlei Neuregelung getroffen, insbesondere auch kein Antragsrecht des pharmazeutischen Unternehmers dahingehend vorgesehen. Die vermeintliche Lösung des LSG geht also völlig einseitig zulasten der pharmazeutischen Industrie – was wiederum nicht zu dem angemessenen Interessenausgleich passt, den der Gesetzgeber eigentlich mit dem Verfahren der frühen Nutzenbewertung durch das Arzneimittelmarkt-

Neuordnungsgesetz (AMNOG) herbeiführen wollte.

Außerdem ist anzumerken, dass dieses Verfahren auf Ebene der Kassenärztlichen Vereinigungen (KVen) sehr wohl als Einfallstor für Regresse wegen Verstoßes gegen die Arzneimittelrichtlinien missbraucht werden könnte. Sollte sich diese Rechtsauffassung im Hauptsacheverfahren durchsetzen, könnte dieses sowohl für Ärzte als auch für Patienten problematisch werden, da die Versorgung der Patienten unter Umständen durch zahlreiche Verordnungseinschränkungen bzw. Ausschlüsse und Therapiehinweise weiter gekürzt werden würde.

Leider hat es der Gesetzgeber im aktuellen AMVSG versäumt, diesen gordischen Knoten zur Frage der Wirtschaftlichkeit des Erstattungsbetrages in Form eines Mischpreises zu lösen. Man kann also nur hoffen, dass diese Entscheidung ein Einzelfall bleibt, die im Übrigen formaljuristisch ohnehin nur inter partes gilt. Sollte sich die Auffassung des LSG Berlin-Brandenburg so auch in der Entscheidung zum Hauptsacheverfahren wiederfinden, kann man nur hoffen, dass der Fall vom Bundessozialgericht überprüft wird. |

AUTORIN



Bibiane Schulte-Bosse ist Fachanwältin für Medizinrecht in der Kanzlei Sträter Rechtsanwälte und hauptsächlich im Bereich des Krankenversicherungsrechts tätig. Sie berät und vertritt pharmazeutische Unternehmen in Fragen der Marktfähigkeit, des Vertriebs und der Erstattung von Arzneimitteln und Medizinprodukten. Ein Schwerpunkt ihrer Tätigkeit liegt in der rechtlichen Begleitung von Unternehmen durch alle Phasen des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln (AMNOG).

Kontakt
schulte-bosse@straeterlawyers.de

Scientific Advice in the EU and US: Practical Experience and Rules of the Game on Both Sides of the Atlantic

Drug development is a long-term, costly and high-risk commitment, becoming increasingly complex and global. What brings at the end the product successfully and fast to approval and to market at the price level envisaged by the company? It is a holistic and well-integrated drug development and regulatory strategy, which had been put in place from very early on [1]. An essential element is the interaction with agencies, i.e., a series of events planned globally and for a long-term period, at which the development program is exposed to agencies properly selected for the specific purpose in question to get their feedback and to enable the company to proceed with their planned next steps of development.

| Dr. Gabriele Dallmann, Biopharma Excellence GmbH, München

With the right skills and virtuosity, it is possible to intertwine development (science), requirements (regulator's expectations) and exposure (agency interactions) successfully and with the highest benefit to the company. Successful means to create value to the company at the end—whereas the value is not the receipt of the agency letter at a certain time point, it is merely the content of the letter and the conclusion that the agency agreed with the proposed program, i.e., that the mission of the company at that time point had been accomplished.

In this article the following is discussed:

- Basics of scientific advice procedures;
- Questions for a dialogue with agencies at different stages;
- Scientific advice as a tool of regulatory strategy.

This is applicable to companies of all size and to all kinds of product portfolios.

Basics of Scientific Advice Procedures

General Aspects

Each agency has its own principles and process but they have a lot in

common. The European Medicines Agency (EMA), the U.S. Food and Drug Administration (FDA) and most of the national agencies in the EU publish their procedural guidance on their websites. These documents including the appropriate terminology should be known in detail for the individually selected agency.

Any interaction with EMA and FDA, even via the parallel FDA–EMA scientific advice procedure, will end with an individual scientific advice letter of each agency. Thus, the scientific discussion is done commonly, but the feedback of the FDA and EMA is kept independently, based on independent region-related pharmaceutical legislations.

EU National Agencies' Advice

Although most of new medicines will be approved by the EMA, it still makes a lot of sense to integrate meetings with national EU agencies into the overall scientific advice strategy. This approach is specifically useful if the advice concerns very early development steps, i.e., prior to the first-in-human (FIH) study performed in one country only such as to prepare for a smooth clinical trial authorisation by the respective national agency. Other triggers for a national advice could be an entirely

innovative product, technology or development concept, or at a later stage to test the water, to get a first impression on how the presented program is taken up by agencies, allowing to further improve the EMA related request for scientific advice sent in subsequently to that national meeting. Also, cost considerations could lead a company to prefer a national scientific advice. National agency experts are also often involved in the EMA scientific advice, by that the interaction at the national level would facilitate the future EMA procedure.

European Medicines Agency (EMA)

The EMA guidance documents relate to the procedure [2], the documentation template [3], the letter of intent template [4], the procedural dates for the submission and performance of the process [5] and the costs [6] [7].

Specific guidance is available on the parallel EMA–FDA scientific advice [8], the parallel EMA–HTA scientific advice [9] [10] [11] and for bio-similar-related scientific advice [12].

At the EMA, the following parties need to be integrated in each procedure:

- EMA staff to prepare the process (documentation check and



validation, information of Scientific Advice Working Party (SAWP) for appointment of the coordinators, peer review of final letters, fee payment procedure, submission to the scientific advice letter to the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) for adoption and signature, communication with the company);

- SAWP which performs the scientific evaluation of the questions with the background documentation to provide the answers;
- Scientific working parties of the CHMP for input for specific areas of questions;
- CHMP to adopt the scientific advice letter with the CHMP chairman who signs it.

The EMA procedure is either a 40-days or 70-days procedure and always closes with a written letter with the answers on the questions. In the 70-days procedure the company is invited to clarify questions of the coordinators, either in writing or during a discussion meeting or via a combination of both.

U.S. Food and Drug Administration (FDA)

The scientific advice of the FDA is organized as pre-IND (Investigational New Drug) interactions with three types of meetings [13]:

- **Type A meetings**, which are used to help „an otherwise stalled product development program proceed“. It is scheduled within 30 days of FDA receiving a meeting request.
- **Type B meetings**, which are routine meetings occurring at pre-defined endpoints between FDA and a company. Meetings typically occur right after or right before the submission of clinical data or a new drug filing. These are typically scheduled within 60 days of FDA's receipt of the meeting request.
- **Type C meetings**, which is a category for any meeting which falls outside of Types A or B,

typically scheduled within 75 days.

For biosimilar medicinal products, FDA has established a specifically dedicated meeting program [14].

Main Features of Scientific Advice Procedures

Many principles are in common, however, all still with individual peculiarities per agency:

- A request for the agency interaction is sent first, with the intended theme, areas of questions and date suggestions;
- A written background documentation is required, typically sent not later than three to four weeks before the meeting;
- A list of questions needs to be prepared on which the agency feedback is sought;
- A list of the company's participants with names and functions needs to be sent to the agency;
- A slide deck needs to be prepared to facilitate the discussion;
- Meeting minutes need to be compiled by the company after the meeting.

In Table 1 (next page), the main features of scientific advice procedures are described in a comparative way.

A central element of the scientific advice is the meeting with the agency. However, it is not always part of it, for example are most EMA scientific advice procedures handled as written procedures. The meeting approach is different per procedure type. If a meeting takes place, it is a chance to provide further justification of the company's approach, or to react on the agency questions and requests for modifications of studies or of entirely new studies. If a discussion meeting at EMA takes place, the company needs to be prepared to modify the clinical study design originally suggested. The same holds true for the FDA meeting requested for the pivotal study design discussion. In any case, due to short duration of any meeting type, careful preparation

PEOPLE
STILL
MAKE
THE
DIFFERENCE

for information
office@opiseurope.com
opis-europe.com
 +39 0362 6331

	EMA/CHMP	FDA
When to approach	<ul style="list-style-type: none"> • Development program, specifically on quality and clinic, and always if it is the general and pivotal clinical program • It is possible to submit plans only, i.e., without presentation of results • Adequacy of package for Clinical Trial Application (CTA) submissions is an early stage request and better clarified with EU national agencies • Non-clinic is prerequisite of CTA and thus rather rarely subject of EMA advice requests 	<ul style="list-style-type: none"> • Consultation at any stage of development: from early to New Drug Application (NDA)/ Biologics License Application (BLA) preparation, i.e., preparation of Phase I to pivotal program • Quality, non-clinic, clinic at any stage • FDA prefers to see results
Procedure	<ul style="list-style-type: none"> • Yes, clear guidance • No classification of types of requests • Complexity of request defines fees 	<ul style="list-style-type: none"> • Yes, clear guidance • Categories of requests and meeting types
Preparation	<ul style="list-style-type: none"> • Briefing documentation with description of the status of development • Due to differences in the introduction, the documentation is slightly different per agency • Both agencies expect questions • EU: position of the company on the questions is a must • FDA: no need to present the position, it is typically integrated into the information of the Background information documentation • If the same approach as in the EU is used, i.e., questions and positions are presented, FDA would not reject the request 	
Meetings	<ul style="list-style-type: none"> • National advice: Regularly as meeting. Presentation of the company's position, discussion of agency's clarification questions, agency to answer the questions sent in by the company • EMA discussion meeting (at invitation of the EMA only): the company answers the clarification questions of the agency only—to enable them to prepare the scientific advice letter • At EMA less discussion meetings and more written procedures due to increasing number of requests 	<ul style="list-style-type: none"> • Meeting or Telephone Conference is regularly offered • FDA answers in writing before the meeting • Company can cancel the meeting if answers are sufficiently clear • If meeting takes place, company has to focus on questions identified by agency
Critical success factors	<ul style="list-style-type: none"> • Do not go for a “one size fits all approach”, even not for a global program • Be aware of the regional, legal and procedural differences and the clinical practise as well • React proactively to show how you have considered them • Define a strategy to plan when which areas of questions are asked to which agency • Put yourself into the shoes of regulators while preparing the briefing book as resources at agencies are tight and reviewers work on multiple projects • Tell a story in a briefing book that is well structured, with the right grade of detail and with relevant information, anticipating the considerations of the agency 	
Value	<ul style="list-style-type: none"> • First instance feedback on “are we on the right track”—no one else than the agency can give this confidence • Agencies see more than your request—value the comments you receive with this perspective • Agencies judge their comments based on the scientific rationale of the compound—it is thus a fully scientific approach • The decision to go for scientific advice requires in-depth work within the company to get a common understanding and justification of the planned development, thus resulting with a comprehensive status report 	

Table 1: Main features of scientific advice procedures in the EU and US.

of a concise presentation and discussion is required.

Questions for the Dialogue with Agencies at Different Stages

Translational Development Phase

In the translational development phase, companies regularly underestimate their own responsibility for the in-depth investigation of the rationale of use of the novel molecule or substance in the intended clinical indication and overestimate the role of agencies.

At that stage, it is the company which must judge the rationale of development, to link the pathophysiology or clinical symptoms of the disease in question with the expected mode of action of the molecule or substance, to mature the pharmacodynamics package by supplementing bench-derived data with for instance data from clinical samples, to increase the knowledge base on how the molecule or substance is expected to work in humans, to develop the dose rationale and effect-dose relationship properly. At that stage, a scientific advice is rarely initiated as the agency is typically not the right partner to discuss the appropriateness of the program. But if asked, the agency will clearly recognise whether it is set up properly and addresses the right

questions or whether it rushes through with leaving many questions open or even hidden. It is the decision and risk of the company how to set up the early research and development program.

Early Development Prior to First-in-Human Study (FIH)

In the development phase prior to the FIH study it is time to prepare operationally the CTA submission (in the EU) or the IND submission (in the US), respectively. The manufacturing process and analytical method spectrum are under development with process lock and manufacture of the pre-GMP (Good Manufacturing Practice) and GMP batch(es), the characterisation package becomes ready, for biopharmaceuticals the adventitious agents package is prepared and the potency assay established, the specifications for release of the drug substance and drug product are established, the formulation or galenic is under development and the drug product is placed into the stability study. In parallel, the non-clinical package for the FIH is prepared and the starting dose defined.

If the product is innovative, first-in-class or if not much experience is available from past clinical studies, this is the moment to consider whether a scientific advice makes

sense to prepare for a smooth CTA/IND authorisation. In the first instance the country of the FIH would be of highest importance as this agency will decide on the CTA/IND submission.

The company typically selects questions related to that stage such as:

- Comments on the manufacturing process and the way it is presented;
- Specifications for release of drug substance and drug product (Parameters, analytical methods, specification);
- Data of the first batches produced;
- Stability package for drug product;
- Adventitious agents package and potency assay suitability (for biopharmaceuticals);
- Non-clinical package for entry into FIH;
- Justification of starting dose of the FIH study;
- Justification of the study population of the FIH study.

This agency interaction most likely will result in agency feedback that requires action by the company—which is the purpose of the exercise as the package is presented to avoid questions or even major objections of the agency, to get the CTA/IND through smoothly. Thus,

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

it is important to plan early enough for that agency interaction and—very important—to plan for enough time to implement actions becoming necessary.

Planning the Overall Clinical Development Program

Progressing the development, the question arises which pivotal study would be appropriate for approval. Linked to that the overall size of the safety data base and the need of more than one pivotal study need to be considered. Thus, at the company's side agency feedback is important to get security for the planning of the overall clinical development program. However, the strategic planning for the selection of the agencies becomes more complex.

Questions typically selected at that stage include the following:

- Dose justification for the pivotal study;
- Overall design of the pivotal study to prove efficacy and safety in the indication intended for approval;

- Study population and their inclusion and exclusion criteria;
- Primary and secondary endpoints;
- Comparator selection;
- Sample size justification and statistical analysis plan;
- Method to determine the primary endpoint (and secondary if appropriate);
- Blinding method;
- Size of the safety database.

These topics are related to the planning of the pivotal study and thus require that the scientific advice is both prospective and allows for sufficient time to implement the actions required following the feedback of the agency into the protocol of the clinical study.

Other questions in this phase may also arise on packages related to manufacture and non-clinic. Moving into the pivotal clinical development phase requires larger amounts of product and thus changes including upscale of the manufacturing process. These together with the resulting modifications in the en-

tire quality (Chemistry, Manufacturing and Control—CMC) package of the development might give reason to assess whether certain findings need to be discussed with the agency. For the non-clinical team, it is necessary to expand the non-clinical safety package such as by repeat toxicity or embryo toxicity/teratogenicity studies. Other considerations for potential amendments may be due to plans to change the route of administration in the pivotal study as compared to earlier clinical studies.

In the EU, at that stage it is mostly the EMA to which the request for scientific advice is submitted. If national agencies are involved prior to the EMA depends on the individual case and preference of the company.

Late Stage Scientific Advice

Late stage scientific advice is strategically planned to prepare the submission for approval. In this phase, typically two types of agency interactions are considered:



- The scientific advice to clarify late stage scientific questions;
- The pre-submission meeting to prepare the more technical aspects of the submission.

The pre-submission meeting is mentioned here although it is not a scientific advice meeting. These meetings (which should take place with the EMA approximately seven months prior to the anticipated date of submission of the application) are an opportunity for companies to obtain procedural, regulatory and legal advice from the EMA—all in preparation of the submission. The EMA guidance is very clear on the timing, format of the request and content of that type of meeting.

In the EU, the scientific advice strategy at that stage—if not yet taken care of from early on—will typically also be used as a tool to facilitate the selection of the Co-/Rapporteur needed for any product eligible for the EMA centralised procedure. So, it is useful to meet national agencies again to promote the upcoming submission for potential Co-/Rapporteurs. Whether the scientific advice request is a central one to EMA or to national agencies, it should be prepared early enough as the letter of intent for submission of the Marketing Authorisation Application (MAA) including the request for appointment of Co-/Rapporteurs is required to be sent to EMA 6–9 months prior to the submission of the MAA. Consequently, the potential Co-/Rapporteurs should have been met before to make them familiar with the project and volunteer once the request for Co-/Rapporteur appointment arrived at the EMA. Thus, the company would select two to three national agencies to whom a meeting request is sent for national scientific advice. If the previous scientific advice strategy was well set they would have been met already before, either as part of past national scientific advice procedures or as coordinators for the EMA advice. So, relationship building was already successful until this moment. Now it is to meet

for final scientific questions to allow the company to prepare the dossier well and to make the agency interested to apply for the Co-/Rapporteur appointment.

Questions typically selected for scientific advice at that stage include:

- Clinic:
 - Draft Summary of Product Characteristics (SmPC) with proposed indication;
 - Presentation of the clinical efficacy and safety data with the request for feedback on the chosen statistical analysis;
 - Presentation of risk-based assessment of specifically identified safety issues;
 - In case of deviation from past scientific advice the justification and how this is presented in the dossier.
- Quality:
 - Appropriateness and presentation of manufacturing process validation package;
 - Presentation of stability data and extrapolation of shelf life in case the stability package is not complete;
 - Package on critical quality attributes and process control;
 - Impurity profile;
 - Release specification justification and batch consistency data.

Needless to say, this meeting as any other scientific advice activity is not to ask the agency for a pre-assessment. The value of meetings at that stage is that the company presents the development, makes the agency interested and receives feedback on whether the way of data presentation is endorsed by the agency. In this way, the potential future reviewer team gets an idea of the project and can provide input for the preparation of the dossier.

Scientific Advice as a Tool of the Regulatory Strategy

The European agencies, both national and EMA, and the FDA

have their legislations in place by which the future applicants for approvals of medicinal products can approach them for a continuous dialogue on their intended development programs. Making best use of all potential benefit offered by these options and procedures requires a long-term and well thought-through strategy at the company's side.

Important Milestones

Agency interactions are serious milestones for companies as they are THE occasions at which the company receives critique or confirmation of their development strategy and/or endorsement to continue it based on the results presented for previous steps and plans presented for the next steps.

Motivations, which do not work properly, include “We should ask the agency” in situations where a company has no own clue how to continue best or “Milestone for receiving the next financial tranche of investors” as the agency interaction should not be used to solely check a box.

Present the Program with the Development Justification

Commonly acknowledged is the fact that agencies will not tell companies how to set up specific developments or how get out of a dilemma when a company get stuck or when certain expertise is missing in-house. Agencies comment on whether the path proposed by the company is acceptable from a regulatory point of view. For that, companies need to present it in a certain way. As agencies are interested in receiving well thought-through applications for approval, they invite and encourage companies to regularly approach them for their feedback from early development to pre-submission stages.

Scientific Advice is a Company-internal Challenge

These interactions are indeed important—not solely due to the feed-

back received from regulators but also very much so because the nature of scientific advice procedures requires companies to update themselves internally in an interdisciplinary approach on where they stand, why they have done the development as it was done so far and to agree on the next development steps.

The agencies expect that the company presents their development program well-thought through and taking existing regulatory guidelines into account. Thus, in preparing a scientific advice it is necessary that all experts involved join their forces to collect all information on the development (where do we stand), to present the justification of their approach used so far, to agree on the plans (where do we want to go and how) and to identify the questions to be asked to the agency (which mission needs to be accomplished in the company now). In case a company wants to deviate from existing regulatory guidelines it is necessary to prepare the justification for that deviation.

Scientific Advice is much more than Regulatory Writing

In the consequence, this process is not technical writing but strategic and scientific work, to judge if results are in line with regulatory requirements and to agree on commitments and investments in the future. This internal process takes time, and the actual time needed is depending on the case and on the experience of the team.

At the end, this will be brought to paper—also via integrating information into tables, schemes, figures—to prepare the summary description of the status of development including its scientific justification required by the agency to allow them to comment. It is important to tell a story and to write the briefing documentation with putting oneself into the shoes of the agency assessor. There is no other occasion at which an internal and external assessment of the ongoing development is performed with this grade of scrutiny and with the aim to investigate whether the program will be suitable for regu-

latory approval. The request must be well written and concise as there are no repeat tries or questions and answers rounds: once submitted, the agency will comment on that package. If a meeting takes place, it will typically be a one-hour meeting (FDA, EMA) or up to two hours (national EU advice)—not much time to get the mission accomplished. The text of the scientific advice letter finally returned by the agency is fixed. If the comment is not clear, the company can ask for clarification and the letter is amended, if the comment is not liked the company can ask for follow-up advice. However, typically, this is used in rare instances only and would not turn the first comment into a completely different direction.

Scientific Advice is Value Creating

Who else than the agency has the overview on the area of interest, has discussed other programs or is currently active in preparing a new guideline in the field? There is a common interest to meet and discuss a novel product: the company wants to expose their program to the agency in charge of its future approval and the agency wants to provide their peer review to ensure that the program is in line with regulatory requirements and resulting in a smooth review process at the time of approval.

Furthermore, for any novel technology, the educational aspect should not be underestimated as the scientific advice might be the first time that this technology is introduced to the agency. Thus, scientific advice creates value for companies as the process of preparing for it is a unique occasion for a company internal inventory on the scientific grounds and results of its status and plans of development and as this package is reviewed by the agency for its appropriateness for future approval, laid down in a written statement.

Global Strategy

As soon as the program is reaching the point to be developed glob-

ally, the strategy becomes complex as agencies prefer to see programs before they are initiated to ensure that their feedback is taken into account e.g., for clinical studies. Proper timing of meetings with the FDA and the EMA is thus essential, also for the case the feedback differs in certain aspects.

If done well, companies create value if they meet regulators at several milestones as they can get security on their development path and specific program, resolve potential areas of concern and understand if they have a package matching regulatory principles. |

References

[1] Seimetz, Diane. 2017. "The Key to Successful Drug Approval: An Effective Regulatory Strategy." Life Science Venturing. Springer Fachmedien Wiesbaden: 139-165. DOI 10.1007/978-3-658-06382-5_7.

[2] European Medicines Agency Guidance for applicants seeking scientific advice and protocol assistance. EMA/691788/2010 Rev. 7. 19 September 2014. Online available at <http://www.ema.europa.eu/ema/> following the menu "Human regulatory > Research and development > Scientific advice and protocol assistance > Guidance" (accessed 12 Jan 2017).

[3] CHMP Protocol Assistance Scientific Advice Rev 1. Briefing Document Template. Online available at <http://www.ema.europa.eu/ema/> following the "Site-wide search", searching for "CHMP Protocol Assistance Scientific Advice Rev 1" (accessed 12 Jan 2017).

[4] Template letter of intent for request of scientific advice or protocol assistance. Version 3.8. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2009/11/WC500011910.pdf (accessed 12 Jan 2017).

[5] The dates of 2017 SAWP meetings and deadlines for submission of scientific advice, protocol assistance, qualification of biomarkers and parallel EMA/HTA requests. EMA/426723/2014. 25 July 2016. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2016/07/WC500211076.pdf (accessed 12 Jan 2017).

[6] Fees payable to the European Medicines Agency. Online available at <http://www.ema.europa.eu/ema/> following the menu "Human regulatory > Marketing authorization > Fees" (accessed 12 Jan 2017).

[7] Explanatory note on general fees payable to the European Medicines Agency. Online available at <http://www.ema.europa.eu/ema/> following the menu "Human regulatory > Marketing authorization > Fees" (accessed 12 Jan 2017).

[8] General principles: European Medicines Agency – Food and Drug Administration parallel scientific advice. EMEA/24517/2009. 22 July 2009. Online available at <http://www.ema.europa.eu/ema/following-the-menue-quotHuman-regulatory-gt-Research-and-development-gt-Scientific-advice-and-protocol-assistance-gt-Guidance-quot> (accessed 12 Jan 2017).

[9] Parallel scientific advice from regulators and health-technology-assessment bodies. Online available at <http://www.ema.europa.eu/ema/following-the-menue-quotHuman-regulatory-gt-Research-and-development-gt-Scientific-advice-and-protocol-assistance-gt-Parallel-scientific-advice-with-HTA-bodies-quot> (accessed 12 Jan 2017).

[10] Template letter of intent for request of parallel health-technology-assessment scientific advice / protocol assistance. Online available at <http://www.ema.europa.eu/ema/following-the-menue-quotHuman-regulatory-gt-Research-and-development-gt-Scientific-advice-and-protocol-assistance-gt-Guidance-quot> (accessed 12 Jan 2017).

[11] Best practice guidance for the parallel regulatory – HTA scientific advice procedure. EMA/502692/2015. 17 March 2016. Online available at <http://www.ema.europa.eu/ema/following-the-menue-quotHuman-regulatory-gt-Research-and-development-gt-Scientific-advice-and-protocol-assistance-gt-Parallel-scientific-advice-with-HTA-bodies-quot> (accessed 12 Jan 2017).

[12] Tailored scientific advice to support step-by-step development of new biosimilars. EMA/756854/2016. 16 December 2016. Online available at <http://www.ema.europa.eu/ema/following-the-menue-quotHuman-regulatory-gt-Research-and-development-gt-Scientific-advice-and-protocol-assistance-quot> (accessed 12 Jan 2017).

[13] Food and Drug Administration Center for Drugs Evaluation Research (2015). Draft guidance for Industry: Formal Meetings Between the FDA and Sponsors or Applicants of PDUFA Products. March 2015. Revision 2. Online available at <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatory-Information/Guidances/UCM437431.pdf> (accessed 12 Jan 2017).

[14] Food and Drug Administration Center for Drugs Evaluation Research (2015). Guidance for Industry: Formal Meetings Between the FDA and Biosimilar Biological Product Sponsors or Applicants. November 2015. Online available at <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm345649.pdf> (accessed 12 Jan 2017).

AUTHOR



Dr. Gabriele Dallmann, PhD, is founding partner of Biopharma Excellence GmbH, the consulting company for biopharmaceutical drug development and integrated regulatory strategies. She has over 25 years of experience as a biopharmaceutical expert and has worked as a regulator and in drug development. As Head of Section she was responsible for the antibody-containing products at the Paul-Ehrlich-Institut, the German Federal Agency for Vaccines and Biomedicines. At the EMA, she was one of the first experts involved in the scientific advice process and by that involved in its conceptual set up. She has accompanied numerous scientific advice procedures both at the agency and at companies' sides.

Contact

dallmann@biopharma-excellence.com

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

Einblick in den Graubereich der Kausalitätsbewertung von unerwünschten Ereignissen in klinischen Prüfungen (Teil 2)

Was macht ein unerwünschtes Ereignis zu einer unerwünschten Arzneimittelwirkung?

© Ruslan Grumble/Shutterstock.com

Im ersten Teil dieses Beitrags (siehe „pharmazeutische medizin“ Ausgabe 1/2017 Seite 18–23) wurde eine Auswahl von Methoden zur Kausalitätsbewertung von unerwünschten Ereignissen in klinischen Prüfungen vorgestellt. In diesem Teil folgen nun eine vergleichende Gegenüberstellung und Bewertung dieser Methoden sowie eine umfassende Betrachtung der Bedeutung der Kausalitätsbewertung. Es wird auf die Probleme und Grenzen bei der Anwendung dieser Methoden eingegangen. Anschließend werden die Vorgaben und Empfehlungen wichtiger Instanzen und Behörden vorgestellt und wichtige Unterschiede aufgezeigt. Es wird darauf verzichtet, eine bestimmte Methode zu empfehlen; es geht vielmehr darum, dem Leser die Bedeutung der Kausalitätsbewertung näherzubringen und ihm einen Überblick über die vorhandenen Methoden zu liefern. Darauf basierend werden Aspekte beleuchtet, mit denen sich Sponsoren auseinandersetzen sollten, die sich mit dem Thema beschäftigen, wie eine sinnvolle Kausalitätsbewertung in den eigenen klinischen Prüfungen aussehen könnte.

| Sonja Gomez Perez, BioNTech AG, Mainz

Bewertungsmethoden im Vergleich

Im ersten Teil des Beitrags wurden die Bradford Hill Criteria [5], der Naranjo Adverse Drug Reaction Probability Scale [6][7], der Jones' Algorithm [8][9], die krankheitsspezifischen Ansätze von Bénichou [10], das Bayesian Adverse Reaction Diagnostic Instrument (BARDI) [8] und das System des World Health Organization – Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC) [11] vorgestellt. Die Vorgehensweise dieser Methoden zur Kausalitätsbewertung von unerwünschten Ereignissen ist sehr unterschiedlich (Fragenkatalog, Checkliste, Flussdiagramm, Berechnung); dennoch sind viele Gemeinsamkeiten bei allen Methoden zu erkennen. Die folgenden Aspekte werden zur Bewertung der Kausalität bei allen Methoden berücksichtigt:

• Zeitpunkt des Auftretens des Ereignisses

- Trat das Ereignis vor oder nach Gabe des Präparates auf?
- Ist die Zeitspanne zwischen der Gabe des Präparates und dem Auftreten des Ereignisses aus medizinischer Sicht plausibel?

• Verlauf des Ereignisses

- Wurde eine Verbesserung des Ereignisses nach Absetzen des Präparates beobachtet? (= positive Dechallenge)
- Wurde ein Wiederauftreten des Ereignisses nach Re-Exposition mit dem Präparat beobachtet? (= positive Rechallenge)

• Alternative Ursachen für das Ereignis

- Könnten Begleiterkrankungen das Ereignis verursacht haben?
- Könnten Begleitmedikationen das Ereignis verursacht haben?
- Kommen andere Ursachen für das Ereignis infrage?

• Wissenschaftlicher Kenntnisstand zum Präparat

- Ist dieses Ereignis eine medizinisch und/oder regulatorisch erwartete Nebenwirkung für das Präparat?
- Ist dieses Ereignis eine medizinisch und/oder regulatorisch erwartete Nebenwirkung für Präparate derselben Wirkstoffklasse?
- Lässt sich das Auftreten des Ereignisses durch den (vermuteten) Wirkmechanismus des Präparates erklären?

Der Unterschied der Methoden liegt unter anderem in der Gewichtung der einzelnen Aspekte. Beispielsweise spiegelt sich in der Naranjo Skala [7] die Gewichtung in der unterschiedlichen Punktevergabe wider (–1, 0, +1, +2). Beim Jones' Algorithmus [9] ist die Gewichtung stärker umgesetzt und spiegelt sich

in der Reihenfolge der Fragen wider. Beide Methoden haben jedoch ihre Schwächen. Es lassen sich Fallbeispiele konstruieren, bei denen beide Methoden zu einer fragwürdigen Einstufung führen.

Bei Naranjo ist die zweite Frage „Did the adverse event appear after the suspected drug was administered?“ [7] problematisch: Wenn das Ereignis bereits vor der Exposition mit dem Präparat vorhanden war (und es sich nicht um eine Verschlimmerung handelt), müsste dies ein K.O.-Kriterium sein; das Ereignis müsste definitiv in die Kategorie mit der geringsten Kausalitätswahrscheinlichkeit eingestuft werden. In bestimmten Fällen ist es aber möglich, zu einer Einstufung in die Kategorie possible zu gelangen, die unter anderem durch einen zeitlichen Zusammenhang definiert wird: „The reaction followed a temporal sequence after a drug exposure [...]“ [7].

Beim Jones' Algorithmus [9] ist das nicht möglich, da die Beurteilung des

zeitlichen Zusammenhangs direkt in der ersten Frage geklärt wird. Andererseits führt ein plausibler zeitlicher Zusammenhang hier immer mindestens in die Kategorie „possible“.

Die WHO-UMC Kriterien [11] berücksichtigen die bei Naranjo [7] und Jones [9] aufgeführten Kritikpunkte und liefern eine gut durchdachte Kategorisierung. Die Aspekte, die zur Bewertung herangezogen werden, erfahren in den einzelnen Kategorien eine adäquate Steigerung, so zum Beispiel die Überlegung, ob andere Ursachen infrage kommen:

- **Certain** → Nicht erklärbar durch andere Ursachen
- **Probable/Likely** → Andere Ursachen sind unwahrscheinlich
- **Possible** → Andere Ursachen könnten möglich sein
- **Unlikely** → Andere Ursachen sind plausibel.

Jedoch ist im Einzelfall die Zuordnung nicht immer eindeutig, da die

Übergänge zwischen den einzelnen Kategorien fließend sind.

Bei den krankheitsspezifischen Ansätzen von Bénichou [10] liegt die Problematik darin, dass sie nicht universell anwendbar sind, was in klinischen Prüfungen jedoch erforderlich ist. Die Bayes'sche [8] und andere statistische Methoden scheitern meist an der komplizierten Anwendung. Außerdem führen fehlende Informationen zu einer berechneten Wahrscheinlichkeit, die auf einer Multiplikation von teilweise unbekannten Faktoren basiert.

Tabelle 1 stellt die Kategorien der einzelnen Methoden dar. Die meisten dieser Kategorien können vergleichend gegenübergestellt werden. Eine entscheidende Frage ist aber, zwischen welchen Kategorien die „Grenze“ zwischen einem positiven und einem negativen Kausalzusammenhang liegt. So ist beispielsweise unklar, ob die nicht klassifizierbaren und nicht klassifizierten unerwünschten Ereignisse bei der Einteil-

WHO-UMC	Naranjo	Jones	Bénichou	Bayes	Binäres System
certain sicher	definite definitiv	highly probable sehr wahrscheinlich	very suggestive sehr andeutend	100 %	related/yes
probable/likely wahrscheinlich	probable wahrscheinlich	probable wahrscheinlich	suggestive andeutend		
possible möglich	possible möglich	possible möglich	compatible vereinbar		
unlikely unwahrscheinlich	doubtful zweifelhaft	remote gering			?
conditional/ unclassified unklassifiziert			inconclusive nicht beweiskräftig		
unassessable/ unclassifiable unklassifizierbar			incompatible unvereinbar		
				0 %	not related/no

Tabelle 1: Die Kategorien der Bewertungsmethoden im Vergleich. In der Abbildung werden die Kategorien der verschiedenen Methoden in eine Übersicht einsortiert. Im oberen Bereich sind die Kategorien mit einer hohen Wahrscheinlichkeit eines positiven Kausalzusammenhangs zu finden, im unteren Bereich die mit einer niedrigen Wahrscheinlichkeit. Offen bleibt, wie nicht klassifizierbare und nicht klassifizierte Ereignisse einzuordnen sind und wo genau sich die „Grenze“ zwischen einem positiven und einem negativen Kausalzusammenhang befindet. Welche Kategorien liegen oberhalb dieser Grenze und machen ein unerwünschtes Ereignis zu einer unerwünschten Arzneimittelwirkung?

lung nach WHO-UMC [11] oberhalb oder unterhalb dieser Grenze liegen. Das binäre System kennt dieses Problem nicht, da es bei dieser Methode lediglich zwei Einstufungsmöglichkeiten (Ja/Nein) gibt. Bei Bayes [8] stellt sich die Frage, welcher Prozentwert erreicht werden muss, um von einem positiven Kausalzusammenhang zu sprechen.

Ergänzend zu den beiden Methodentypen, die auf Skalen/Algorithmen oder statistischen Berechnungen beruhen, ist zu erwähnen, dass in der Praxis sehr häufig ein dritter Typ verwendet wird: die subjektive Beurteilung des Prüfers ohne Nutzung einer bestimmten Methode. In Tabelle 2 sind die drei genannten Methodentypen mit ihren wichtigsten Charakteristika zusammenfassend dargestellt.

Probleme und Grenzen der Kausalitätsbewertung

Inzwischen gibt es zwar einige Methoden zur Beurteilung der Kausalität, dennoch sind damit nicht alle Pro-

bleme der Kausalitätsbewertung behoben. Allein die Tatsache, dass jeder Patient ein Individuum darstellt und in der Art und Ausprägung unterschiedlich auf ein Prüfpräparat reagiert, erschwert eine vereinheitlichte Kausalitätsbewertung. Mit dieser Problematik hatte sich bereits Bénichou [10] auseinandergesetzt und festgestellt, dass es nicht in jeder Hinsicht eine Vereinheitlichung geben kann. Erschwerend kommt hinzu, dass die Diagnosestellung eines Ereignisses nicht immer eindeutig ist. Diffuse Symptome, die gegebenenfalls zusätzlich von Störfaktoren (wie z. B. Begleiterkrankungen des Patienten) beeinflusst werden, sind schwer zu bewerten und können bei unterschiedlichen Patienten zu unterschiedlichen Diagnosen führen. Wenn sich ein Prüfpräparat in einer frühen Phase der Entwicklung befindet, sind die genauen Eigenschaften des Präparates nicht vollständig bekannt und der Wirkmechanismus ist zumeist noch nicht komplett verstanden. Dies wiederum erschwert die Beurteilung einer potenziellen Nebenwirkung zusätzlich. Eine häufige Schwierigkeit

bei der Kausalitätsbewertung ist außerdem das Fehlen von Informationen, wodurch selbst die korrekte Anwendung der zuvor beschriebenen Methoden zu unzuverlässigen Ergebnissen führen kann. Kurz zusammengefasst bestehen bei der Kausalitätsbewertung folgende allgemeine Probleme:

- Individualität der Patienten und Reaktionen
- Unsicherheiten in der medizinischen Diagnose
- Störfaktoren (z. B. Begleiterkrankungen, Begleitmedikationen, Wechselwirkungen)
- Spezielle (noch unbekannt) Eigenschaften des Prüfpräparates
- Fehlende Informationen (z. B. Dechallenge/Rechallenge)

Eine entscheidende Rolle bei der Kausalitätsbewertung spielen aber auch die Prüfer selbst. Sie sind (bewusst oder unbewusst) beeinflusst von ihren subjektiven Erfahrungen und ihren unterschiedlichen Erfahrungslevel. Die Methoden streben zwar eine Objektivität an, dennoch

Methodentyp	Prinzip	Vorteile	Nachteile	Beispiele
Expertenurteil (allgemeine Prüfung)	Individuelle Beurteilung des Prüfers, basierend auf dessen Erfahrungen und Fachwissen	Leichte Handhabung	Kein Einbeziehen statistischer oder epidemiologischer Daten, sehr subjektiv, schwer reproduzierbar	-
Algorithmen/ Skalen	Strukturierte und standardisierte Methoden in Form einer Arbeitsanweisung (Fragenkatalog, Checkliste, Flussdiagramm)	Reduzierter Einfluss von subjektiven Einschätzungen und dadurch erhöhte Vergleichbarkeit	Fließende Übergänge zwischen den Kategorien, fragwürdige Eingruppierung in speziellen Einzelfällen	Karch & Lasagna, Kramer, Jones, Naranjo, Yale, Begaud, ...
Bayes'sche (und andere statistische) Methoden	Komplexe Wahrscheinlichkeitsberechnungen, basierend auf dem Bayes-Theorem der bedingten Wahrscheinlichkeit	Einbeziehen von epidemiologischen und klinischen Daten, reproduzierbar	Komplexe Anwendung, Wahrscheinlichkeitsberechnung bei fehlenden Daten	BARDI (Bayesian Adverse Reaction Diagnostic Instrument)

Tabelle 2: Methodentypen und ihre Charakteristika. Sämtliche Methoden zur Kausalitätsbewertung lassen sich diesen drei Typen zuordnen und zeichnen sich durch bestimmte Vor- und Nachteile aus.

... focus on clinical development



sind sie von den persönlichen Erfahrungen des Anwenders beeinflusst. Ein weiteres Problem im Kontext einer klinischen Prüfung kann möglicherweise die unzureichende Schulung der Prüfer in der zu verwendenden Methode sein. Dies mag unter anderem auch an der fehlenden Motivation mancher Prüfer bzw. an der fehlenden Zeit liegen. Im Praxis- oder Klinikalltag stehen die Behandlung und das Wohl der Patienten im Fokus eines Arztes, nicht die akkurate Bewertung der Kausalität von potenziellen Nebenwirkungen. Auch wenn in klinischen Prüfungen auf die Verwendung bestimmter Methoden hingewiesen wird, bewerten Prüfer erfahrungsgemäß häufig nach ihrem (subjektiven) Expertenurteil. Kurz zusammengefasst beeinflussen die Prüfer die Kausalitätsbewertung aufgrund folgender Gegebenheiten:

- Unterschiedliche klinische Erfahrungen der Prüfer
- Unterschiedliche Erfahrungslevel der Prüfer
- Unzureichende Kenntnisse bzw. Schulung der Prüfer
- Fehlende Motivation bzw. Zeit der Prüfer.

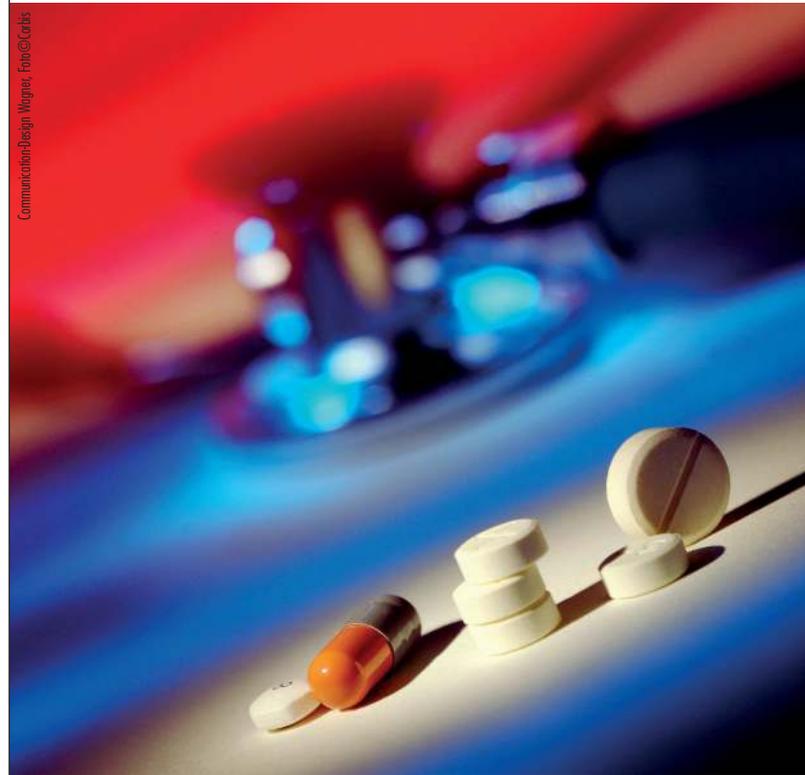
Ein weiteres Problem besteht darin, dass sich die Prüfer bei der Bewertung der Kausalität nicht immer auf die richtige Frage konzentrieren: Zum einen kann die Frage gestellt werden, ob es generell möglich ist, dass das Prüfpräparat eine solche Nebenwirkung verursachen kann, und zum anderen, ob das Prüfpräparat diese bestimmte Nebenwirkung in einem bestimmten Patienten verursacht hat [10]. Die zuletzt genannte Frage, die den konkreten Fall betrifft, ist diejenige, die die Prüfer beantworten sollten. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass Prüfer sich zu den allgemeinen Überlegungen der ersten Frage verleiten lassen und den konkreten Fall aus den Augen verlieren. Es besteht somit die Gefahr, dass die Prüfer keine echte Einzelfallbewertung zu einem konkreten Fall abgeben, sondern ihre generelle Sicht darlegen, ob ein solches Ereignis von diesem Prüfpräparat verursacht werden kann.

Die Kausalitätsbewertung wird folglich durch die Individualität des Patienten sowie durch den „Faktor Prüfer“ stark beeinflusst. Verschiedene Studien bestätigen, dass selbst die Verwendung von Methoden unter harmonisierten Bedingungen zu unterschiedlichen Ergebnissen führen kann [10] [12]. Letztlich ist keine der vorhandenen Methoden validiert und es gibt derzeit keinen Goldstandard. Dennoch sollte der Sponsor einer klinischen Prüfung vorgeben, wie die Kausalitätsbewertung zu erfolgen hat. Dabei sollte auch nicht außer Acht gelassen werden, dass die Nutzung unterschiedlicher Methoden und Kategorien in den einzelnen klinischen Prüfungen die Vergleichbarkeit von Studiendaten untereinander infrage stellt.

Vorgaben und Empfehlungen

Nach der vergleichenden Darstellung von Methoden sowie einiger Probleme und Grenzen der Kausalitätsbewertung wird im Folgenden auf Vorgaben und Emp-

Communication Design Wagner, Foto © Corbis



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

fehlungen von wichtigen Instanzen und Behörden zu diesem Thema eingegangen.

The Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)

Die Arbeitsgruppe VI des Rates für internationale Organisationen der medizinischen Wissenschaft empfiehlt die Nutzung eines einfachen binären Systems. Diese im Jahr 2005 veröffentlichte Empfehlung wird damit begründet, dass die verschiedenen Abstufungen des Kausalzusammenhangs nur wenig oder keinen Vorteil im Hinblick auf die Datenanalyse oder die Berichtspflicht (im Fall von schwerwiegenden Ereignissen) liefern [13].

European Medicines Agency (EMA)

Die 2010 veröffentlichte Note for guidance – EudraVigilance Human – Processing of safety messages and individual case safety reports (ICSRs) legt in Sektion 11 (Causality Assessment Reporting in ICSRs from Clinical Trials) fest:

“Any initial ICSR should contain at least one reaction with a causality assessment ‘Reasonable possibility’ (based on the binary decision method detailed in the CIOMS Working Group VI report) [...]” [14]

Somit verweist die EMA an dieser Stelle auf die Empfehlung der CIOMS Arbeitsgruppe VI und legt verpflichtend eine binäre Entscheidung für das ICSR Reporting fest.

Eine Empfehlung für eine Bewertungsmethode in den Guidelines on good pharmacovigilance practices (GVP) findet sich im 2014 veröffentlichten Modul VI Management and reporting of adverse reactions to medicinal products. Darin heißt es:

“A method of causality assessment should be applied for assessing the causal role of the studied (or supplied) medicinal products in the solicited adverse events (for example, the WHO-UMC system for standardised case causality assessment). An adverse event should be classified as an adverse reaction, if there is at least a reasonable possibility of causal relationship.” [15]

Dieses Kapitel bezieht sich nicht auf klinische Prüfungen, sondern

unter anderem auf nicht-interventionelle Prüfungen. Die Verwendung des WHO-UMC Systems als Bewertungsmethode, wie sie im GVP Modul VI erwähnt wird, stellt eine nicht-bindende Empfehlung dar, wohingegen die Forderung der binären Entscheidung beim ICSR Reporting verpflichtend ist.

U.S. Food and Drug Administration (FDA)

Die US-amerikanische Behörde hat 2005 in der Guidance for Industry – Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment folgende Empfehlung veröffentlicht:

“FDA does not recommend any specific categorization of causality, but the categories probable, possible, or unlikely have been used previously. If a causality assessment is undertaken, FDA suggests that the causal categories be specified and described in sufficient detail to understand the underlying logic in the classification.” [16]

Die FDA trifft damit einerseits die klare Aussage, dass sie keine spezielle Kategorisierung empfiehlt. Andererseits verweist sie auf die drei üblicherweise verwendeten Kategorien. Im Gegensatz zur EMA verlangt die FDA keine binäre Entscheidung, sondern verlangt, dass die für die Bewertung der Kausalität verwendeten Kategorien möglichst genau beschrieben werden, damit die Logik hinter dieser Klassifizierung verstanden werden kann. Ein weiterer nennenswerter Unterschied zwischen der Sichtweise der EMA und der FDA zeigt sich darin, dass für die EMA die Kausalitätsbewertung des Prüfers ausschlaggebend ist, wohingegen die FDA dem Urteil des Sponsors mehr Gewichtung schenkt:

“For serious events that are unexpected, the sponsor considers the investigator’s causality assessment but submits an IND safety report only for those events for which the sponsor determines there is a reasonable possibility that the drug caused the event, regardless of the investigator’s causality assessment.” [17]

Diese Herangehensweise basiert auf der Tatsache, dass dem Sponsor mehr Daten zu dem Prüfpräparat vorliegen

und er den Fall somit besser einschätzen könne als der Prüfer, dem nur die Daten zu dem Einzelfall vorliegen.

Fazit

Es wurde gezeigt, dass die Kausalitätsbewertung von unerwünschten Ereignissen in klinischen Prüfungen ein wichtiges Thema ist, mit dem sich Sponsoren, Prüfer und Behörden auseinandersetzen müssen. In der Vergangenheit wurden einige Methoden zur Objektivierung der Kausalitätsbewertung entwickelt, jedoch ist keine dieser Methoden validiert, und unabhängig von der Methode wird die Bewertung von vielen äußeren Faktoren beeinflusst. Oft wird das Schema des WHO-UMC favorisiert, wenngleich die EMA für das ICSR Reporting eine binäre Entscheidung fordert. Die FDA hingegen schlägt eine detaillierte Beschreibung der vom Sponsor gewählten Kategorien vor.

Letztlich muss jeder Sponsor für sich entscheiden, wie er mit der Kausalitätsbewertung umgeht, um einerseits dem Prüfer die Möglichkeit zu geben, die medizinische Heterogenität eines Einzelfalls abzubilden, und andererseits den behördlichen Verpflichtungen gerecht zu werden.

Ziel dieses Beitrags war es nicht, eine Empfehlung für eine bestimmte Methode abzugeben, sondern auf Aspekte hinzuweisen, die bei der Wahl der Methode und bei deren Umsetzung beachtet werden sollten.

Ein Sponsor sollte sich studienübergreifend mit dem Thema der Kausalitätsbewertung beschäftigen und eine reproduzierbare Methode (im Optimalfall für das gesamte Unternehmen bzw. ein Entwicklungsprogramm) festlegen. Nur so ist sichergestellt, dass Daten verschiedener Studien untereinander vergleichbar sind. Die ausgewählte Methode sowie die Erläuterungen dazu sollten in den entsprechenden Studiendokumenten festgehalten werden.

Der nächste wichtige Schritt für den Sponsor ist die Schulung der eigenen Mitarbeiter auf diese Methode. Selten ist es der Pharmakovigilanz-Experte, der in Kontakt mit

den Prüfern steht, sondern ein Mitarbeiter aus dem internen Studienteam. Das interne Studienteam wiederum muss sicherstellen, dass die Prüfer adäquat geschult werden.

Wird eine Methode gewählt, die mehr als zwei Kategorien unterscheidet, ist es wichtig, eindeutig zu definieren, welche Kategorien im für das ICSR Reporting geforderten binären System oberhalb bzw. unterhalb der „Grenze“ liegen. Es muss folglich klar sein, bei welchen Kategorien von einem positiven und bei welchen von einem negativen Kausalzusammenhang auszugehen ist. Dies ist gerade beim Auftreten von unerwarteten schwerwiegenden Ereignissen von besonderer Bedeutung, da hier gegebenenfalls eine behördliche Berichtspflicht vorliegt.

Beinhaltet die gewählte Methode Kategorien wie „nicht klassifizierbar“ oder „nicht klassifiziert“ (siehe WHO-UMC System), sollte ein präziser Prozess beschreiben, wie mit derartigen Bewertungen umzugehen ist. Im Zweifel ist zu empfehlen, diese nach dem Worst-Case-Szenario zu behandeln und somit von einem positiven Kausalzusammenhang auszugehen.

Man mag an dieser Stelle argumentieren, dass es nicht nötig sei, mehr als zwei Kategorien zu verwenden, da sämtliche Kategorisierungsstufen für das Erfüllen der Berichtspflicht ohnehin auf ein binäres System reduziert werden müssen. Das ist zwar richtig,

den Prüfern würde jedoch die Möglichkeit genommen werden, die medizinische Heterogenität der individuellen Fälle abzubilden. |

Quellen

[1] bis [11] siehe „pharmazeutische medizin“ Ausgabe 1/2017 Seite 23.

[12] Martin J. Doherty, Algorithms for assessing the probability of an Adverse Drug Reaction, Respiratory Medicine CME Volume 2, Issue 2, 2009. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1755001709000050> (letzter Aufruf: 29. Januar 2017).

[13] Management of Safety Information from Clinical Trials: Report of CIOMS Working Group VI, 2005. URL: http://www.cioms.ch/publications/blurbs/management_of_safety_information.htm (letzter Aufruf: 29. Januar 2017).

[14] EMA/H/20665/04/Final Rev. 2, Note for guidance – EudraVigilance Human – Processing of safety messages and individual case safety reports (ICSRs), EudraVigilance Expert Working Group, 15 October 2010. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/11/WC500015697.pdf (letzter Aufruf: 29. Januar 2017).

[15] EMA/873138/2011, Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products, 22 June 2012. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129135.pdf (letzter Aufruf: 29. Januar 2017).

[16] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Guidance for Industry Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment, March

2005. URL: <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM126834.pdf> (letzter Aufruf: 29. Januar 2017).

[17] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Guidance for Industry and Investigators Safety Reporting Requirements for INDs and BA/BE Studies, December 2012. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM227351.pdf> (letzter Aufruf: 29. Januar 2017).

AUTORIN



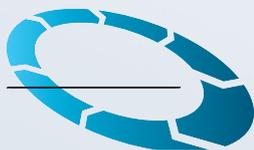
Sonja Gomez Perez schloss 2009 ihr Studium an der Philipps-Universität Marburg als Diplom-Humanbiologin ab und startete im Bereich der klinischen

Forschung ins Berufsleben. Seit 2014 ist sie bei der BioNTech AG in Mainz beschäftigt, zu Beginn als Senior Clinical Research Associate, seit 2015 als Pharmacovigilance Manager. Die nötigen Pharmakovigilanz-Kenntnisse erwarb sie 2015/2016 bei dem Zertifikats-Lehrgang „Pharmacovigilance Manager“ der Akademie Heidelberg.

Kontakt

sonja.gomez-perez@biontech.de

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 about how **AMS** can meet all your project 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

Pharmacovigilance UP TO DATE

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



Europa

Good Pharmacovigilance Practices (GVP) Updates

Im ersten Quartal 2017 sind gleich mehrere GVP Module überarbeitet und am 30. März auf der Website der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency – EMA) veröffentlicht worden:

Das **GVP Modul II – Pharmacovigilance system master file** – wurde ohne öffentliche Kommentierungsphase überarbeitet, da es sich laut EMA bei der Revision 2 lediglich um Aktualisierungen und Klarstellungen ohne Änderungen des Inhalts handelt:

- Bei Änderungen der EU Qualified Person for Pharmacovigilance (EUQPPV) oder der Lokalisation des Pharmacovigilance System Master File (PSMF) ist nun keine Änderungsanzeige vom Typ IAIN mehr notwendig. Die EMA muss zwar weiterhin über diese Änderungen informiert werden; darüber hinaus ist nun aber lediglich innerhalb von 30 Tagen die Artikel 57 Datenbank entsprechend zu aktualisieren.
- Kapitel II.B. beschreibt nun noch etwas deutlicher, dass die Darstellung der global verfügbaren sicherheitsrelevanten Information zu einem in der EU zugelassenen Produkt, Informationen über das auf globaler, regionaler und lokaler Ebene angewandte Pharmakovigilanz-System enthalten soll.

- Neu in Kapitel II.B.4.7. wurde für den Fall, dass für ein Audit oder ein bestimmte Beanstandung noch kein entsprechender Plan vereinbart wurde, der Satz "corrective and preventative action plan(s) are to be agreed" eingefügt.

European Medicines Agency: Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – Module II – Pharmacovigilance system master file (Rev 2). 28 March 2017. EMA/816573/2011 Rev 2*. URL: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129133.pdf (letzter Aufruf: 12.05.2017).

Die Revision 2 von **GVP Modul V – Risk management systems** – enthält größere inhaltliche Überarbeitungen, wie unter anderem:

- weitere Klärungen dessen, worauf sich die Risikomanagementpläne (Risk Management Plans – RMPs) in Bezug auf wichtige identifizierte oder wichtige potenzielle Risiken und fehlende Informationen konzentrieren sollten
- weitere Ausführungen dazu, welche Änderungen des RMP im Laufe des Lebenszyklus eines Präparats erwartet werden
- aktualisierte Anforderungen für verschiedene Arten von Erstzulassungsanträgen, mit dem Ziel, risikoadäquate RMPs zu schaffen.

Weitere Änderungen, die das GVP Modul V von 60 auf 36 Seiten haben schrumpfen lassen, betreffen vor allem die Streichung von Redundanzen innerhalb des Mo-

duls und in Bezug auf andere GVP-Dokumente.

European Medicines Agency: Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – Module V – Risk management systems (Rev 2). 28 March 2017. EMA/838713/2011 Rev 2*. URL: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129134.pdf (letzter Aufruf: 12.05.2017).

Parallel zu den Änderungen des GVP Moduls V ist auch eine Überarbeitung des **Risikomanagementplan-Templates** veröffentlicht worden, dessen Verwendung zum 31. März 2018 obligatorisch wird. Antragsteller bzw. Inhaber einer Zulassung können die bisherige Dokumentenvorlage in folgenden Fällen noch verwenden:



- bis zum 30. September 2017 für RMPs, die mit dem ersten Zulassungsantrag eingereicht wurden, sowie für die Beantwortung der Tag-120-Fragen
- bis zum 30. März 2018 für alle anderen RMP-Einreichungen, einschließlich Tag-91-Antworten für einen Erstantrag unter einem beschleunigten Beurteilungsverfahren.

European Medicines Agency: Risk-management plans. URL: www.ema.europa.eu über das Menü „Human regulatory > Marketing authorization > Pharmacovigilance > Risk management > Risk management plans“ (letzter Abruf: 12.05.2017).

Ebenfalls ohne vorhergehende öffentliche Kommentierungsphase ist **GVP Module XVI – Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators** – überarbeitet worden. Revision 2, die zum Ziel hatte, sich der Überarbeitung des Moduls V (Rev. 2) anzupassen, beinhaltet u. a. folgende Änderungen:

- Streichung der Beschreibung von routinemäßigen Risikominimierungs-Maßnahmen aus Kapitel XVI.A. (da diese in GVP Modul V ausreichend beschrieben sind)
- Ergänzung eines Abschnitts zur Rolle der Mitgliedsstaaten bei der Umsetzung von Maßnahmen zur Risikominimierung (Kapitel XVI.C.)
- Verdeutlichung der Verantwortung des Zulassungsinhabers bei der Umsetzung aller Bedingungen oder Beschränkungen hinsichtlich der sicheren Verwendung des Produkts in einem bestimmten Territorium (Kapitel XVI.C.1. und XVI.C.2.)
- Klarstellung in Kapitel XVI.C.1.1.3., dass Therapiepässe (patient alert cards), die in einer Arzneimittel-Packung enthalten sind, Teil der Produktinformation sind
- Redaktionelle Änderungen, um die Klarheit der Leitlinie und die Übereinstimmung ihrer Darstellung mit anderen GVP-Modulen zu erhöhen.

European Medicines Agency: Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – Module XVI – Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators (Rev 2). 28 March 2017. EMA/204715/2012 Rev 2*. URL: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/

Scientific_guideline/2014/02/WC500162051.pdf (letzter Aufruf: 12.05.2017).

Zum **GVP Modul VII – Periodic Safety Update Report (PSUR)** – hat die EMA am 23. März 2017 ein Erläuterungsdokument veröffentlicht, das zusätzliche Informationen zum Inhalt von periodischen Unbedenklichkeitsberichten beinhaltet. Es befasst sich mit spezifischen Herausforderungen des einheitlichen Bewertungsverfahrens (PSUR Single Assessment [PSUSA] Procedure) für national zugelassene Produkte, hebt jedoch Punkte hervor, die auch für zentral zugelassene Produkte gelten können. Zulassungsinhabern wird empfohlen, diese „**explanatory note**“, die auch die Grundlage für die bevorstehende Revision des Moduls VII bilden wird, bei der Erstellung von PSURs (zusätzlich zum GVP Modul VII) hinzuzuziehen.

European Medicines Agency: Periodic safety update reports. URL: www.ema.europa.eu über das Menü „Human regulatory > Post-authorisation > Pharmacovigilance > Periodic safety update reports“ (letzter Abruf: 12.05.2017).

Weiterhin auf sich warten lassen die **Product- or population-specific considerations** zu den Bereichen „Pregnancy and breast-feeding (PIII)“, „Paediatric population (PIV)“ und „Geriatric population (PV)“, deren Publikation für eine öffentliche Kommentierung nun für Q3 bzw. Q4 2017 angekündigt ist.

European Medicines Agency: Good pharmacovigilance practices. URL: www.ema.europa.eu über das Menü „Human regulatory > Post-authorisation > Pharmacovigilance > Good pharmacovigilance practices“ (letzter Abruf: 12.05.2017).

Ebenfalls im dritten Quartal 2017 sollen die folgenden GVP-Dokumente finalisiert und veröffentlicht werden:

- GVP Annex I – Definitions (Rev 4)
- GVP Module XV – Safety communication (Rev 1) einschließlich Template (Annex II)
- GVP Module IX – Signal management (Rev 1)
- GVP Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products (Rev 2)

European Medicines Agency: What's new in Pharmacovigilance? – QPPV UPDATE. Issue 1 – April

2017. URL: www.ema.europa.eu über das Menü „News and events > Publications > Newsletters > What's new in pharmacovigilance“ (letzter Abruf: 12.05.2017).

EU-Medizinprodukte-Verordnung

Seit 2012 haben das Europäische Parlament und der Rat über einen Vorschlag der EU-Kommission diskutiert, neue Verordnungen für Medizinprodukte und In-vitro-Diagnostika einzuführen. Am 5. April 2017 wurden die neue europäische Medizinprodukte-Verordnung (EU Medical Device Regulation 2017/745 – MDR) und die Verordnung zu In-vitro-Diagnostika (EU In-Vitro Diagnostic Medical Devices Regulation 2017/746 – IVDR) nun in ihrer finalen Fassung vom Europäischen Parlament verabschiedet. Die beiden neuen Verordnungen enthalten eine Reihe von Änderungen in Bezug auf eine bessere Qualität, mehr Sicherheit und größere Zuverlässigkeit von Medizinprodukten, transparentere Informationen für die Verbraucher sowie strengere Vigilanz und Marktüberwachung.

Die bestehenden Richtlinien 90/385/EWG über aktive implantierbare Medizinprodukte, 93/42/EWG über Medizinprodukte und 98/79/EG über In-vitro-Diagnostika werden durch die neuen Verordnungen aufgehoben und ersetzt. Die neuen Vorschriften wurden am 5. Mai 2017 im Amtsblatt der EU veröffentlicht, traten zum 25. Mai 2017 in Kraft und werden nach einer Übergangsfrist von drei Jahren für Medizinprodukte bzw. fünf Jahren für In-vitro-Diagnostika, d. h. am 26. Mai 2020 bzw. 2022, gültig.

ANMERKUNG der Redaktion: Beachten Sie dazu auch den Beitrag „The New Medical Devices Regulation 2017/746“ auf Seite 116ff.

European Commission – Press release: New EU rules on medical devices to enhance patient safety and modernise public health. Brussels, 5 April 2017. URL: http://europa.eu/rapid/press-release_IP-17-847_en.htm (letzter Aufruf: 12.05.2017).

EudraVigilance-Audit

Im Februar 2017 fand das lange erwartete und mehrmals verschobene unabhängige Audit der Eudra-

bfarm.de über das Menü „Bundesopiumstelle > Cannabis al Medizin > Weitere Inhalte: Cannabis-agentur“ (letzter Aufruf: 12.05.2017).

Selbstbestimmtes Sterben

Das allgemeine Persönlichkeitsrecht aus Art. 2 Abs. 1 in Verbindung mit Art. 1 Abs. 1 GG (Grundgesetz) umfasst auch das Recht eines schwer und unheilbar kranken Patienten, zu entscheiden, wie und zu welchem Zeitpunkt sein Leben beendet werden soll, vorausgesetzt, er kann seinen Willen frei bilden und entsprechend handeln. Daraus kann sich im extremen Einzelfall ergeben, dass der Staat den Zugang zu einem Betäubungsmittel (BtM) nicht verwehren darf, das dem Patienten eine würdige und schmerzlose Selbsttötung ermöglicht.

Dies hat das Bundesverwaltungsgericht (BVerwG) in Leipzig

am 2. März 2017 entschieden. Nach Auffassung des BVerwG ist es nach den Vorschriften des Betäubungsmittel-Gesetzes zwar grundsätzlich nicht möglich, den Erwerb eines BtM zum Zweck der Selbsttötung zu erlauben, hiervon sei im Lichte des Selbstbestimmungsrechts in Extremfällen jedoch eine Ausnahme für schwer und unheilbar kranke Patienten zu machen, denen keine zumutbare Alternative zur Verfügung stehe. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) habe jeweils zu prüfen, ob ein solcher Ausnahmefall gegeben sei.

Bundesverwaltungsgericht (BVerwG): Pressemitteilung Nr. 11/2017 – BVerwG 3 C 19.15. 02.03.2017: Zugang zu einem Betäubungsmittel, das eine schmerzlose Selbsttötung ermöglicht, darf in extremen Ausnahmesituationen nicht verwehrt werden. URL: www.bverwg.de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilung.php?jahr=2017&nr=11 (letzter Aufruf: 12.05.2017).

Bulletin zur Arzneimittelsicherheit

Die aktuelle Ausgabe (1/2017) des vierteljährlich erscheinenden „Bulletin zur Arzneimittelsicherheit“ der beiden Bundesoberbehörden Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und Paul-Ehrlich-Institut (PEI) vom März 2017 beinhaltet u. a. die folgenden Themen:

- Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2015
- Vaccine Safety Net der WHO – PEI-Website unter den weltweit zuverlässigen Internetadressen zur Sicherheit von Impfstoffen gelistet
- Forschung im Bereich der unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Alle Ausgaben des Bulletins sind im Internet hinterlegt unter: www.bfarm.de über das Menü „Service > Bulletin ...“ (letzter Abruf: 12.05.2017).



Das Bundesverwaltungsgericht in Leipzig.

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 Expert Services & more“ seit einigen Jahren Pharma- und Biotech-Unternehmen bei der Umsetzung regulatorischer Anforderungen in den Bereichen Pharmarecht und Pharmakovigilanz.

Kontakt
MBoos@BoosConsulting.de

ANZEIGE

GCP Training 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

Increased Demands for Clinical Investigations and Clinical Evaluations

The new Medical Device Regulation 2017/745

On 5 April 2017, the new European Medical Device Regulation 2017/745 (MDR) [1][2] and the EU In Vitro Diagnostic Medical Devices Regulation 2017/746 (IVDR) [3] has passed the European parliament. They are replacing three long-standing directives on medical devices.

| Dr. Heidrun Schwabedissen [4], Inamed GmbH, Gauting



© Monstar Studio, bioraven, alinaosadchenko/Shutterstock.com

The new European MDR leads to a subsequent repeal of the two following, formerly valid directives:

- Medical Device Directive (MDD – Council Directive 93/42/EEC of 14 June 1993 Concerning Medical Devices; amended in 1998, 2000, 2002, 2003 and 2007)
- Active Implantable Medical Devices Directive (AIMDD – Council Directive 90/385/EEC of 20 June 1990 on the Approximation of the Laws of the Member States Relating to Active Im-

plantable Medical Devices; amended in 1993, 2003 and 2007).

The new In Vitro Diagnostic Medical Devices Regulation (IVDR) replaces the In Vitro Diagnostic Medical Devices Directive (IVDD – Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on In Vitro Diagnostic Medical Devices).

In Europe, the now repealed European Directives [5][6] on medical devices had been known as the

“New Approach Legislation”, which had incorporated self-regulation and imposed the minimum level of regulation necessary to protect public health.

The aforementioned new European Regulations are introducing numerous changes to the medical device legislation. Most of these changes affect medical device manufacturers, but some also concern Notified Bodies or the conduct of clinical investigations. Since EU Regulations are automatically binding in all member states

and do not have to be transposed into national laws, as is the case for EU Directives, the new EU legislation on medical devices appears to become more strict. It remains to be seen, however, whether the implementation of the MDR and IVDR will bring an end to the minimum level of regulation and give way to the more controlled and supervised manner already known from the marketing of pharmaceuticals.

Such a development might be expected, however, since the new MDR takes up to the cause of ensuring a high level of health protection for patients and users together with high standards of quality and safety. The new regulations present harmonized rules for the EU market and, among other things, ensure that data generated in clinical investigations are reliable and robust and that the safety of subjects participating in a clinical investigation is maximally protected. Novelty of the improved regulatory framework are introduced to further support technical progress to benefit citizens under better clarified conditions for guaranteeing safety and increased trust.

Content of the MDR

The structure of the MDR with its numerous annexes (see Table 1 on

next page) is completely different to the structure of the MDD. A correlation table in Annex XVII of the MDR compares the contents of the MDD and the AIMDD with the new MDR.

Key Differences between the MDR and the Medical Device Directive(s)

Besides that both hitherto distinct directives for medical devices are now combined in one regulation, some essential changes and innovations expressed by the MDR have to be noted:

- **The EUDAMED Database:** The EUDAMED Database is going to be substantially extended and—as demanded by the European Commission—is going to grant access not only to government agencies but also to manufacturers, Notified Bodies and the public. Foreseen under the roof of one database and with a foundation built by the electronic register of UDIs are columns of different electronic systems on issues such as registration of certificates, of vigilance reports, market surveillance results, clinical investigations and maybe even conformity assessments.
- **Technical Documentation:** The requirements for the contents

of the Technical Documentation are detailed in Annex II of the MDR. New is the requirement to continuously update these documents.

- **Qualified Person:** According to Chapter II, Article 15, manufacturers will be required to have available within their organization at least one person responsible for regulatory compliance—the term “Qualified Person” was not included into the final MDR—who possesses expert knowledge in the field of medical devices and who is in charge of ensuring compliance with the applicable requirements.
- **Traceability and Unique Device Identification (UDI):** In the context of device traceability, manufacturers and importers will have to fit their products with a Unique Device Identification (UDI).
- **Labelling:** Labelling requirements for medical devices have multiplied.
- **Manufactures and Importers:** To further increase traceability, also manufactures and importers, as well as Notified Bodies, will have to be registered (MDR certificate).
- **Notified Bodies:** The proposed legislation aims to clarify and strengthen the powers of Notified Bodies (unannounced factory

ANZEIGE

Premium Solution Provider for Clinical Trials



- inspections or own physical or laboratory tests on devices).
- **Scrutiny Procedure:** A “Scrutiny Procedure” for Notified Bodies will be defined. Every clinical evaluation assessment report, respectively every new conformity application for class III implantable devices and class IIb active devices intended to administer and/or remove a medicinal product will have to be scrutinized by an expert panel.
- **Harmonized evaluation:** A harmonized evaluation of high-risk medical devices shall be reached by consultation of expert panels (as such, the differentiation between “low-risk” and “high-risk” devices, common to the US legislation, will now also become part of the European legislation [8]).
- **Hazardous materials,** especially products containing cancerogenic, mutagenic or teratogenic substances, will have to fulfil more stringent requirements.
- **Classification:** Some products are going to be classified differently. A number of implants formerly classified as products of class IIb are now going to be classified as class III

Table 1: Content of the MDR

Chapter I:	Scope and definitions
Chapter II:	Making available and putting into service of devices, obligations of economic operators, reprocessing, CE marking, free movement
Chapter III:	Identification and traceability of devices, registration of devices and of economic operators, summary of safety and clinical performance, European database on medical devices
Chapter IV:	Notified bodies
Chapter V:	Classification and conformity assessment
Chapter VI:	Clinical evaluation and clinical investigations
Chapter VII:	Post-market surveillance, vigilance and market surveillance
Chapter VIII:	Cooperation between Member States, Medical Device Coordination Group, expert laboratories, expert panels and device registers
Chapter IX:	Confidentiality, data protection, funding and penalties
Chapter X:	Final provisions
Annex I:	General safety and performance requirements
Annex II:	Technical documentation
Annex III:	Technical documentation on post-market surveillance
Annex IV:	EU declaration of conformity
Annex V:	CE marking of conformity
Annex VI [7]:	Registration of devices and economic operators, UDI system (abbr.)
Annex VII:	Requirements to be met by notified bodies
Annex VIII:	Classification rules
Annex IX:	Conformity assessment based on quality management system and on assessment of technical documentation
Annex X:	Conformity assessment based on type-examination
Annex XI:	Conformity assessment based on product conformity verification
Annex XII:	Certificates issued by a notified body
Annex XIII:	Procedure for custom-made devices
Annex XIV:	Clinical evaluation and post-market clinical follow-up
Annex XV:	Clinical investigations
Annex XVI:	List of groups of products without an intended medical purpose referred to in Article 1(2)
Annex XVII:	Correlation table

products, demanding more requirements to be fulfilled.

- **Reprocessing:** Requirements for the Reprocessing of Single-use Medical Devices have multiplied.
- **Clinical Evaluations and Clinical Investigations** are going to be regulated in more detail (see below). Also data from the now more important post-marketing surveillance will have to be incorporated into the Clinical Evaluation.

Clinical Evaluation of Medical Devices

A demonstration of conformity with essential requirements in accordance with Annex X, Part A of the MDD had to include a Clinical Evaluation.

According to Chapter VI, Article 61, of the new MDR, the Clinical Evaluation of medical devices is defined and described as an ongoing process conducted throughout the life cycle of a medical device. Together with the aforementioned article, Part A of Annex XIV of the new MDR outlines the processes to be followed to plan, conduct and document clinical evaluations of medical devices. The guidance text has tripled in volume when compared to the text in Annex X of the MDD.

The following text is an excerpt of Part A of Annex XIV of the new MDR with added highlighting of certain terms.

To plan, continuously conduct and document a clinical evaluation, manufacturers shall establish and update a clinical evaluation plan, which should include at least:

- an identification of the general safety and performance requirements (formerly called 'essential requirements') that require support from relevant clinical data;
- a specification of the intended purpose of the device;
- a clear specification of intended target groups with clear indications and contra-indications;
- a detailed description of intended clinical benefits to patients with relevant and specified clinical outcome parameters;
- a specification of methods to be used for examination of qualitative and quantitative aspects of clinical safety with clear reference to the determination of residual risks and side-effects;
- an indicative list and specification of parameters to be used to determine, based on the state of the art in medicine, the

acceptability of the benefit-risk ratio for the various indications and for the intended purpose or purposes of the device;

- an indication how benefit-risk issues relating to specific components such as use of pharmaceutical, non-viable animal or human tissues, are to be addressed; and
- a clinical development plan indicating progression from exploratory investigations such as first-in-man studies, feasibility and pilot studies, to confirmatory investigations such as pivotal clinical investigations and a PMCF as referred to in Part B of this Annex with an indication of milestones and a description of potential acceptance criteria.

With activities and terms such as "intended target groups", "clinical development plan", "exploratory investigations", "first-in-man studies", "feasibility" or "pilot studies", as well as "confirmatory investigations" such as "pivotal clinical investigations", the text of the new MDR shows obvious similarities to pre-clinical and clinical development and marketing procedures to be pursued with pharmaceuticals.

The remaining parts of Annex XIV, relating to topics such as the

ANZEIGE

THINK BEYOND. CHOOSE PASSION!

full-service CRO: international, smart, accurate

TAILORED TO YOUR NEEDS

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

INNOVATIVE CONCEPTS

- medical advising
- study planning

RELIABLE SERVICE

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

www.gkm-therapieforschung.de



NEWS ON
CLINICAL RESEARCH
SIGN UP NOW!

GKM
Gesellschaft für
Therapieforschung mbH

“identification of clinical data [...] through a systematic scientific literature review and [...] appraisal of available clinical data [...]” or “the generation and evaluation of any new or additional clinical data to reach conclusions about the safety and clinical performance of the device” are well-known to authors of clinical evaluations.

Well-known are also the requests that any clinical evaluation shall be thorough and objective, appropriate in depth and extent, considering the nature, classification, intended purpose and risks of the device in question, as well as the manufacturer's claims and the request to take into consideration technical, biological and clinical characteristics compiled in a clinical-evaluation report which shall support the assessment of the conformity of the device.

A description of how to perform post-market clinical follow-up (PMCF) is described in Part B of Annex XIV of the new MDR.

Clinical Investigations of Medical Devices

Articles 62 to 82 and Annex XV of the new MDR contain general and detailed requirements regarding clinical investigations conducted with medical devices to establish conformity. In comparison to Annex X of the now superseded MDD, the new MDR is much more detailed (key content summarized above).

The basis of a clinical investigation with medical devices is an appropriate Clinical Investigation Plan (CIP) drafted in accordance with legal and regulatory requirements. Amongst other things, the CIP should describe the device and its intended purpose, the risks and clinical benefits of the device to be examined as well as the endpoints, suitability, scientific validity and clinical relevance of the clinical investigation.

The text of the new MDR also details the roles and requirements with regard to legal/authorized representatives, scientific and ethical review of clinical investiga-

tions as well as investigators and facilities and outlines their purpose in a clinical investigation.

Entirely new is the request for information on the type and phase (mentioned within the last item on the list of requests to manufacturers given above) of the investigation with a rationale for choice, endpoints and variables according to the clinical evaluation plan and the clinical development strategy. Moreover, a list of technical and functional features of the medical device covered by the respective investigation, and the description of the relevance of the clinical investigation in the context of the state of the art of clinical practice are requested. The clinical investigation's design with justification of its scientific robustness and validity as well as detailed measures to be taken to minimize bias (e.g., randomization) and management of potential confounding factors are also asked for.

Special attention is given to the monitoring plan, analogously to the DIN EN ISO 14155:2011 [9] and the recent November 2016 addendum to the ICH-GCP guideline [10]. Moreover, policies regarding follow-up and management of deviations from the CIP at the investigational site and clear prohibition of use of waivers from the CIP, as well as control of access to the device and device accountability (used, unused, expired, malfunctioning devices) are described.

Articles 63 to 68 of the new MDR also detail the particular conditions for clinical investigations on incapacitated subjects, on minors or on pregnant or breastfeeding women. Moreover, they describe the minimum requirements for Informed Consent. The content does not diverge from the content for Informed Consent as outlined by the ICH-GCP guideline or the DIN EN ISO 14155:2011, which has already been integrated into templates provided by authorities, e.g. by the German Ethics Committees (i. e., Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen).

In order to confirm device compliance with the 'essential require-

ments', clinical data could become necessary. In this context, clinical data means safety and/or performance information that is generated from the use of a device. According to the formerly applicable MDD, these data were to be sourced from:

- Clinical investigation(s) of the device concerned or
- Clinical investigation(s) or other studies reported in the scientific literature of a similar device for which equivalence to the device in question can be demonstrated or
- Published and/or unpublished reports on other clinical experience of either the device in question or a similar device for which equivalence to the device in question can be demonstrated.

In the new MDR the possibility to rely on published data will be considerably restricted to the use of reports published in peer reviewed scientific literature on other clinical experience of either the device in question or a similar device for which equivalence to the device in question can be demonstrated. Additionally, the use of data coming from the post market surveillance system is encouraged, which seems to be reasonable since such data is bound to be based on actual experience with real patients, possibly even long-term observations.

The formerly applicable MDD required that if an initial Clinical Evaluation concluded that an innovative or substantially modified medical device could not be fully evaluated regarding its clinical effectiveness and/or safety, the medical device manufacturer needed to perform a clinical investigation to generate appropriate clinical data. However, where demonstration of conformity with essential requirements based on clinical data was not deemed appropriate, adequate justification for any such exclusion had to be given based on risk management output and under consideration of the specifics of the device/body interaction, the clinical

performances intended and the claims of the manufacturer. Adequacy of demonstration of conformity with the essential requirements by performance evaluation, bench testing and pre-clinical evaluation alone had to be duly substantiated.

In the case of implantable devices and devices in class III clinical investigations were to be performed unless it was duly justified to rely on existing clinical data. In unclear cases, an entirely different guideline [11] had to be consulted for advice.

According to the NB-MED/2.7/ Rec1, a clinical investigation should have been performed,

- when a completely new device was proposed for the market, whose components, features and/or method of action were previously unknown,
- when an existing device was modified and the modification might have significantly affected the clinical safety and performance,
- when a previously established device was proposed for a new indication,
- when a device incorporated new materials, previously unknown, coming into contact with the human body or existing materials applied in a location not previously exposed to that material,

and for which there was no convincing prior experience, or that the device was to be used for a significantly longer time.

In contrast to the US, no "Grandfather Clause" [i.e., a clause creating exemption(s) based on circumstances previously existing; especially regarding the request of compliance with the 'essential requirements'] exists in the EU. However, manufacturers were not obliged to conduct a clinical investigation but might have relied in the Clinical Evaluation on previous experience and data recorded in different contexts.

To ensure a high level of safety and performance, the new MDR now specifies that the demonstration of compliance with the 'general safety and performance requirements' should be based on clinical data that, for class III medical devices and implantable medical devices should, as a general rule, be sourced from clinical investigations to be carried out under the responsibility of a sponsor. The device in question should be tested under the normal conditions of its intended use. The evaluation of any undesirable side-effect and of the acceptability of the benefit-risk ratio shall be based on clinical data providing sufficient clinical evidence [Chapter VI, Article 61].

Bottom line

It is obvious that the distinct wording formerly segregating "clinical studies with medicinal products" from "clinical investigations with medical devices" will no longer exist to the former extent now that the new regulations are in place. Persons being involved in "clinical investigations with medical devices" will surely be aware of the distinctive terminological differences to "clinical studies with medicinal products". In German language even two different translations of "Serious Adverse Event", depending on the respective context, existed [12] until about 2010. One of the last remaining terms specific for Investigations with Medical Devices seems now to be "Clinical Investigation Plan" in contrast to "Study Protocol".

Manufacturers will certainly have to increase documentation in order to comply with the requests of the new MDR. A centralized European database, substantially extended and based on the registration of all UDIs shall make available any item in relation to a certain medical device, such as certificates, vigilance reports, market surveillance data, clinical investigations and even conformity assessments. All these data will be easily accessible for any interested party. Device traceability will be highly improved.

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

It will no longer be permitted to bypass any clinical investigation and to rely only on existing clinical data in the case of implantable devices and devices falling within class III. Article 61 of the new MDR states that for such devices clinical investigations shall be performed, except if the medical device is a modification of an already marketed one (same manufacturer) and equivalence has been demonstrated and endorsed by the notified body and the clinical evaluation of the marketed device is sufficient to demonstrate conformity of the modified device with the relevant safety and performance requirements. Also discarded were the possibilities to adequately demonstrate conformity with 'general safety and performance requirements' (essential requirements) without any clinical data or based on existing clinical data for similar or analogical devices [MDD, Annex X].

Why were the former medical device directives repealed?

Over the past years, medical devices have become more innovative and advanced, but the existing rules governing them date back nearly 30 years. In order to keep up with the technical developments and to improve device safety and traceability throughout the EU, it was decided to repeal the present directives. This was especially important in the light of the recent scandals related to falsifications of medical devices in order to deceive (e.g., the PIP scandal with faulty silicone breast implants in France).

Critics of the new legislation claim that there is no need for more legislation but rather for stricter enforcement. More rigorous controls of manufacturers and of products on the market by the notified bodies and other authorities would have been a sensible approach. Naturally, with the new MDR additional legislation will be introduced. However, the registration of manufacturers, importers, and notified bodies, the strengthening of the powers of notified bodies, and the in-

roduction of a "Scrutiny Procedure" for certain medical devices, as presented by the new MDR seems at least to answer the call for more enforcement.

Still, clinical investigations with medical devices are rare. Usually, the clinical benefits of a device as specified by its manufacturer are established and verified by performing just one well planned and conducted clinical investigation. This is a clear indicator that manufacturers regularly took advantage of the already restricted possibility to utilize, respectively to refer to, existing clinical data instead of performing clinical investigations.

The new MDR clearly states that clinical investigations become a mandatory prerequisite for the clinical evaluation of implantable and class III devices, with one—one might say—tiny exception left—the above mentioned modification of an already marketed medical device with additional requests for documentation and endorsement. This requirement goes far beyond those of the MDD.

Based on Inamed's experience with clinical investigations with medical devices, the requests for stricter applications of rules and fewer exemptions will be warmly welcomed. Especially for implants, the inclusion of long-term results into the clinical evaluation seems indispensable, if not from the very beginning, then at least as soon as feasible. It remains to be discussed whether implants are made for lifetime incorporation or if they, like any other replacement part, have a certain lifespan. Anyhow, it should be avoided to withdraw a medical device implanted into many patients from the market within the first five-year marketing period (i.e., CE-certification) only because long-term follow-up results were neither recorded within the clinical investigation nor included into the clinical evaluation. With the requests to generate a "clinical development plan" for any medical device and to conduct "exploratory" and "confirmatory investigations", the new MDR seems to cover the above

mentioned provisos and conceptions adequately.

National status of transposition and transition periods

The new European Medical Device Regulation (MDR) replaced the formerly valid directives MDD and AIMDD and passed the European parliament on 5 April 2017, leading to numerous changes in legislation. The MDR will apply in its entirety from 26 May 2020.

EU-Regulations (EU-Verordnungen), such as the MDR, are binding supranational European legislative acts that directly apply to all EU-member states without the need to be transposed into national law. One may make the educated guess, however, that the German Medical Device Law and one or the other of the associated national regulations will be modified upon the publication of the new MDR.

In order to ensure a smooth transition to the new rules for registration of devices and of certificates a transition period is given. Medical devices gaining market approval within this transition period may continue to be made available on the market or put into service until five years after the MDR will have become applicable [13].

Sources and Remarks

[1] Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC

[2] The German translation of "(European) Medical Device Regulation" would be "(Europäische) Medizinprodukte-Verordnung". To avoid confusion with the "(German) Medizinprodukte-Verordnung (MPV)", the use of the wording "Medical Device Regulation", even in German context, is suggested.

[3] Regulation (EU) 2017/746 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on in vitro diagnostic medical devices and repealing Directive 98/79/EC and Commission Decision 2010/227/EU

[4] The author would particularly like to thank Dr. Natalie Naue for the competent review of the article.

[5] The "Directive 2000/70/EC of 16 November 2000 regarding medical devices incorporating stable derivatives of human blood or human plasma" might also be seen as part of the "New Approach".

[6] The Directive 2007/47/EC of 5 September 2007 amending Council Directive 90/385/EEC on the approximation of the laws of the Member States relating to active implantable medical devices, Council Directive 93/42/EEC concerning medical devices and Directive 98/8/EC concerning the placing of biocidal products on the market, issued to bring together the four other directives as an "updating directive", was directly incorporated into the MDD and AIMDD.

[7] Full title Annex VI: "Information to be submitted upon the registration of devices and economic operators in accordance with Articles 29(4), and 31, core data elements to be provided to the UDI data base together with the UDI-DI in accordance with Articles 28 and 29, and the UDI system".

[8] 2006 FDA – CDRH Information Sheet Guidance for IRBs, Clinical Investigators, and Sponsors Significant Risk and Nonsignificant Risk Medical Device Studies

[9] Clinical Investigation of Medical Devices for Human Subjects – Good Clinical Practice (ISO 14155:2011 + Cor. 1:2011).

[10] CPMP/ICH/135/95 E6(R2) Guideline for Good Clinical Practice.

[11] Notified Bodies' recommendation NB-MED/2.7/Rec1

[12] „Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis“ (Arzneimittelstudien – Clinical Trials with Medicinal Products) vs. „Schweres Unerwünschtes Ereignis“ (Medizinproduktstudien – Clinical Investigations on Medical Devices)

[13] MDR, Article 120(4): "Devices lawfully placed on the market pursuant to Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC prior to 26 May 2020, and devices placed on the market from 26 May 2020 by virtue of a certificate as referred to in paragraph 2 of this Article, may continue to be made available on the market or put into service until 27 May 2025."

AUTHOR



Dr. Heidrun Schwabedissen earned her doctorate in 1989 in Botany. After having been granted a post-doctoral fellowship by the German Research Foundation (DFG), she spent parts of her post-doc period at university laboratories in Baton Rouge, LA, East Lansing, MI, and Münster. Afterwards

she was involved in fundamental research at university and industrial laboratories, e.g., at the renowned Labo Mixte of Rhône-Poulenc Agro in Lyon, France. In 1999 she changed into clinical research for more than 15 years now and gained experience in the planning, conduct and evaluation of clinical trials with medicinal products from Phase I to Phase IV and in clinical investigations with medical devices of Classes IIa, IIb, III, and implants in multiple indications. For several years now she has been responsible for the Quality Management and Quality Assurance at Inamed and has been working as a GCP-/GMP-Auditor.

Contact:

h.schwabedissen@inamed-cro.com

LINK Medical
Your European
full-service CRO

We offer complete clinical development and consulting services for pharma, biotech & medical device companies:

- Project Management
- Regulatory Affairs
- Medical Affairs
- Vigilance
- Health Economics
- Quality Assurance
- Data Management
- Statistics
- Medical Writing

> people and plans

LINKMEDICAL.NO

LINK Medical GmbH

Berlin Großgörschenstraße 35, 10827 Berlin

Phone: +49 170 5498940

E-mail: uwe@linkmedical.de

Aus dem DGPharMed-Vorstand

Der neue Vorstand der DGPharMed und ihre Mitglieder



Der 33. Jahreskongress Pharmazeutische Medizin – ein gutes Ambiente für professionell fachlichen und beruflichen Austausch. [Foto: BöBü]

Bei der DGPharMed-Mitgliederversammlung am 23. März 2017 in Berlin – anlässlich des 33. Jahreskongresses Pharmazeutische Medizin – wurde turnusgemäß ein neuer Vorstand der DGPharMed gewählt. Die Ergebnisse dieser Wahlen präsentiert das Protokoll der Mitgliederversammlung auf Seite 120 in diesem Heft. Die Mitglieder des Vorstands werden nachfolgend vorgestellt. Ihre Zuständigkeiten im Vorstand sind aus der Tabelle „Neuwahl der Vorstandsmitglieder für die Wahlperiode März 2017 bis März 2019“ auf Seite 123 zu entnehmen.

Vorsitzender (President) Professor Dr. Christoph H. Gleiter



CenTrial GmbH
Paul-Ehrlich-Straße 5
72076 Tübingen
Tel.: +49 7071 9992-0
E-Mail:
sekretariat@centrial.de

Designierte und stellvertretende Vorsitzende (President Elect) Florinda Mihaescu



Corneliusstraße 40
51107 Köln
Tel.: +49 151 40543537
E-Mail: florinda.
mihaescu@nopqa.com

Florinda Mihaescu, Diplom-Biologin, ist seit 2013 Mitglied der DGPharMed. Sie ist seit 1999 in der pharmazeutischen Industrie tätig und nach beruflichen Stationen in den Bereichen Monitoring und Projektmanagement aktuell GCP Auditorin in der Qualitätssicherung bei AbbVie.

pharmazeutische medizin: Frau Mihaescu, die DGPharMed engagiert sich gemeinsam mit der Max Planck Alumni Association (MPAA) für ein Mentorenprogramm, um jungen Wissenschaftlern zu helfen, nach Abschluss ihrer akademischen Ausbildung eine berufliche Laufbahn in der Industrie einzuschlagen. Wie war Ihr Start von der Universität in die Industrie?

Florinda Mihaescu: Sehr direkt, also unmittelbar nach dem Abschluss und einer Schulung zum CRA. Für meinen beruflichen Werdegang waren die ersten Stationen im operativen Bereich klinischer Studien eine wertvolle Erfahrung auf dem Weg in die Qualitätssicherung.

pharmazeutische medizin: Gehen Sie in Ihrem Beruf und der Arbeit für die DGPharMed vollständig auf oder gibt es noch andere „Unternehmungen“, die Sie begeistern?

Florinda Mihaescu: Selbstverständlich gibt es noch ein Leben

außerhalb von QA und DGPharMed. Meine Familie, meine Hunde und meine Liebe zur Kunst – eines meiner Hobbies ist die Ölmalerei – verschaffen mir eine hervorragende Work-Life Balance.

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

Beisitzer Dr. Axel Mescheder



lanthio pharma
Rozenburglaan 13B
9727 DL Groningen
Tel.: +31 50 3050240
E-Mail: mescheder@
lanthiopharma.com

Schatzmeister Daniel Sehart



Geschäftsstelle
DGPharMed e.V.
Panoramastraße 1
10117 Berlin
Fax: +49 30 55579856
E-Mail: sehart@
clinicalpharma.de

Beisitzer Dr. Carsten Wieser



Grünenthal GmbH
Steinfeldstraße 2
52222 Stolberg
Tel.: +49 241 5692662
E-Mail: carsten.wieser@
grunenthal.com

Beisitzer Dr. Michael Hübschen



Merck Serono GmbH
Alsfelder Straße 17
64289 Darmstadt
Tel.: +49 6151 6285-516
E-Mail: michael.huebschen@merckgroup.com

Beisitzerin Dr. Grit Andersen



Profil Institut für
Stoffwechselforschung
GmbH
Hellersbergstraße 9
41466 Neuss
Tel.: +49 2131 4018-0
E-Mail: grit.andersen@profil.com

Dr. Grit Andersen ist langjähriges Mitglied der DGPharMed und seit 2008 Leiterin des Arbeitskreises Nordrhein, den sie seit 2016 gemeinsam mit Dr. Stefanie Boxnick gestaltet. Seit März 2014 ist sie im DGPharMed-Fachbereich Klinische Prüfungen tätig. In den Vorstand gewählt wurde sie im März 2017; dort ist sie für das Ressort Fortbildung, Seminare und Kurse zuständig.

Sie arbeitet seit April 2013 beim Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH, einer full-service CRO für klinische Studien der frühen Phase in den Bereichen Diabetes und Obesity und dem weltweit führenden Anbieter für automatisierte Glukose-Clamp Versuche. Hier ist sie als Fachärztin für Klinische Pharmakologie die Weiterbildungsbevollmächtigte für dieses Fachgebiet; seit 2014 für den speziellen Teil und seit 2015 ebenfalls für einen Teil der Basisweiterbildung (12 Monate).

pharmazeutische medizin: Wie war Ihr Einstieg in die klinische Forschung?

Dr. Grit Andersen: Mein erster Berührungspunkt mit der klinischen Forschung war eine Phase III Studie in Costa Rica im Jahr 2000. Die neurologische Praxis, in der ich damals arbeitete, behandelte sehr viele Migräne-Patienten, sodass diese Studie zur

Substanz Eletriptan an uns herangezogen wurde. Aus persönlichen Gründen kehrte ich im Jahr 2001 nach Deutschland zurück und mehr zufällig war mein neuer Arbeitsplatz eine CRO, die sich hauptsächlich mit klinischen Studien der frühen Phasen beschäftigte. Dort war ich als Studienärztin tätig und erwarb im Jahr 2005 meine Facharzturkunde.

pharmazeutische medizin: Klinische Forschung, DGPharMed – da gibt es bestimmt noch andere Felder. Würden Sie uns einen Blick darauf gewähren?

Dr. Grit Andersen: Ich arbeite sehr gerne in meinem Beruf, habe aber dennoch v.a. einige sportliche „Nebentätigkeiten“. So spiele ich seit über 30 Jahren Badminton und nehme auch an den Meisterschaftsspielen teil. Und seit circa fünf Jahren spiele ich wieder intensiver Tennis, seit letztem Jahr mit Teilnahme an den Medenspielen, das sind Saisonspiele aller Altersklassen und Geschlechter auf Vereinsebene. Zudem reise ich sehr gern und für den September ist eine Kubareise geplant. Des Weiteren tanze ich mit meinem Mann jeden Sonntagabend Standard-Latein.

Beisitzerin Dr. Ines Schöndorf



Quercus Immunoconsulting
Beethovenstraße 31
35418 Buseck
Tel.: +49 6408 940331
E-Mail: ines.schoendorf@quercus-consulting.de

Beisitzer Bernard Brandewiede



AMEDON GmbH
Willy-Brandt-Allee 31 c
23554 Lübeck
Tel.: +49 451 38450-21
E-Mail: b.brandewiede@amedon.de

Bernard Brandewiede ist seit 2011 Mitglied der DGPharMed und seit 2014 Sprecher des DGPharMed-Fachbereichs Klinische Prüfung.

Seit 2002 arbeitet er als IT-Dienstleister in der Klinischen Forschung. 2004 gründete er das Unternehmen AMEDON mit Sitz in Lübeck und ist in diversen Netzwerken organisiert.

Ihm ist es ein wichtiges Anliegen, Interessierte für die Arbeit in den DGPharMed-Fachbereichen zu motivieren und gemeinschaftlich die DGPharMed-Mitglieder in ihren jeweiligen beruflichen Tätigkeiten zu unterstützen.

Gemeinsam sind wir stärker als alleine! Interessierte sind immer herzlich willkommen, aktiv in den Fachbereichen auch interdisziplinär mitzuarbeiten.

pharmazeutische medizin: „Gemeinsam sind wir stärker als alleine!“, so schreiben Sie. Was ist denn Ihre persönliche Stärke?

Bernard Brandewiede: Ich sehe meine Stärken in der interdisziplinären Zusammenarbeit. Durch meine gute Vernetzung in verschiedenen Bereichen – Pharma, Medizinprodukte, Diagnostik, Life Science, etc. – habe ich die Möglichkeit, Problemstellungen aus verschiedenen Blickwinkeln zu betrachten und zu diskutieren. Dies, gepaart mit der Fähigkeit, Menschen zusammenzubringen und zu motivieren, sind meine wichtigsten persönlichen Stärken.

pharmazeutische medizin: Und was weckt Ihre Begeisterung?

Bernard Brandewiede: Mein Beruf ist durchaus Berufung für mich. Gott sei Dank habe ich im beruflichen Umfeld viele gute Bekannte und Freunde, sodass ich auch während der Arbeitszeit nicht nur dienstlich unterwegs bin. Privat begeistern mich unsere Kinder – auch wenn sie mit 27 und 24 Jahren erwachsen sind und schon lange nicht mehr bei uns wohnen. Und dann sind da noch mein Sport – Basketball und Tennis – sowie lange Spaziergänge am Strand der Lübecker Bucht. So gelingt es mir immer in Balance zu bleiben.

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

Mitteilungen der Gesellschaft

Protokoll der Mitgliederversammlung vom 23. März 2017

Steigenberger Hotel Am Kanzleramt | Ella-Trebe-Straße 5 | 10557 Berlin | von 17.15 bis 19.45 Uhr

DIE MITGLIEDERVERSAMMLUNG wurde im Rahmen des 33. DGPharMed Jahreskongresses abgehalten. Die insgesamt 46 DGPharMed Mitglieder (incl. Vorstand) beteiligten sich dabei rege an den einzelnen Besprechungspunkten, die von dem Vorstand präsentiert wurden.

DEN AUFTAKT machte dabei die Vorsitzende Frau Dr. Kienzle-Horn, die nach der obligatorischen Feststellung der Beschlussfähigkeit zum ersten Thema „Verabschiedung des Protokolls der letzten Mitgliederversammlung“ (siehe pharmazeutische medizin 2-2016) überleitete. Das Protokoll wurde einstimmig angenommen, ohne Gegenstimmen und mit 2 Enthaltungen aus dem Auditorium plus Enthaltung des Vorstandes. Zu diesem Zeitpunkt waren 47 Mitglieder anwesend.

DAS ZWEITE THEMA war der Gesamtüberblick über die Aktivitäten des Vorstandes, das von der Vorsitzenden präsentiert wurde. Im letzten Jahr fanden 13 Meetings (Telefonkonferenzen und Präsenzsitzungen) des Vorstandes statt. Die in 2016 bearbeiteten Themen waren u. a.: Implementierung der neuen Satzungsordnung, Information zur Abstimmung über neue Mitgliedsbeiträge, Mentoring und Zusammenarbeit mit den Young Scientists, Austritt aus dem VKliPha, Zusammenlegung der Geschäftsstelle mit der GQMA (ehemals DGGF).

Die kontinuierlich aktualisierte Rubrik „Aktuelles aus dem Vorstand“ hat sich als ein sehr gutes Instrument zur Kommunikation erwiesen. Die Mitglieder werden zeitnah informiert und zusätzlich trägt es wesentlich zur Transparenz der Vorstandsarbeit bei.

Frau Dr. Kienzle-Horn bedankte sich abschließend für die Arbeit des Vorstandes und allgemein für die

Unterstützung und das Vertrauen aus der Mitgliedschaft.

DIE AKTIVITÄTEN AUS DEM RESORT ÖFFENTLICHKEITSARBEIT & MITGLIEDERKOMMUNIKATION (gemäß Satzung: Presse und Öffentlichkeitsarbeit/Mitgliederanliegenheiten) wurden von Herrn Dr. Mescheder zusammengefasst.

In 2016 startete die Initiative zur Zusammenarbeit mit den Young Scientists. Es umfasst auch das gerade angelaufene Mentoring Programm, bei dem DGPharMed Mitglieder ihre Erfahrung an junge Kollegen weitergeben können. Herr Dr. Mescheder rief zur Mitarbeit der DGPharMed-Mitglieder in den Fachbereichen, Arbeitskreisen und im Vorstand auf.

DAS JOURNAL „PHARMAZEUTISCHE MEDIZIN“ (PM) erscheint 3x pro Jahr als gedruckte Version. Die zusätzliche Version als e-Paper ist für nächstes Jahr in Planung. Herr Dr. Gleiter appellierte an die Einsendung von spontanen Beiträgen für die pm, die in Zukunft von Frau Dr. Kienzle-Horn geleitet werden soll. Als Vorschlag wurde aus dem Auditorium eingebracht, dass die Rubrik „Aktuelles“ auch per E-Mail an die DGPharMed-Mitglieder verschickt werden sollte.

DIE AKTIVITÄTEN AUS DEN RESORTS NATIONALE VERBANDSANGELEGENHEITEN/NETZWERKE UND INTERNATIONALE ANGELEGENHEITEN wurden von Herrn Dr. Hübschen vorgetragen. Er präsentierte die Themen „Nationale Verbandsangelegenheiten/Netzwerke“, „Stellungnahmen“ und „Internationale Partner & Kontakte“. Die DGPharMed kooperiert auf nationaler Ebene mit der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), dem



Der DGPharMed-Vorstand vor der Neuwahl (v.l.n.r.: Dr. Susanne Kienzle-Horn, Professor Dr. Christoph H. Gleiter, Florinda Mihaescu, Dr. Carsten Wieser, Dr. Ines Schöndorf, Dr. Michael Hübschen, Dr. Axel Mescheder und Daniel Sehr. [Foto: BöBü]

Deutschen Netzwerk für Versorgungsforschung (DNVF), dem Verbund Klinische Pharmakologie in Deutschland e.V. (VKliPha) und der GQMA, wobei die DGPharMed aus dem VKliPha austreten wird. Das von der IFAPP praktizierte Modell der Arbeitsverteilung im Vorstand ist nicht zuletzt wegen einer insgesamt höheren Arbeitsverdichtung bei allen Mitwirkenden nötig. Herr Dr. Hübschen übergab daraufhin das Wort an Frau Dr. Johanna Schenk von der IFAPP. Sie teilte den Anwesenden mit, dass der in der IFAPP erarbeitete „Code of Conduct – Ethic Streamwork“ demnächst publiziert wird.

Die DGPharMed wird zum nächstmöglichen Zeitpunkt (2018) aus dem VKliPha austreten, wobei andere Kooperationsmöglichkeiten außer der Mitgliedschaft möglich sind.

Frau Barbara Schug (VKliPha) sprach als Mitglied der DGPharMed, der AGAH aber vor allem als Sprecherin des VKliPha ein Plädoyer für den Erhalt der DGPharMed Mitgliedschaft aus. Die maßgeblichen Gründe, die für einen Verbleib sprechen würden, sind dabei die „Stärke, die im Bündeln“ liegt mit dem VKliPha als ein Bindeglied für verschiedenen Bereiche.



Audits & Inspektionen 2017

Qualitätsmanagement „at its best“

29. September 2017 – Frankfurt am Main
Steigenberger Hotel Metropolitan



INHALTE

Symposium 1 – Audits & Inspektionen in der Pharmakovilanz

Symposium 2 – Qualitätsmanagement im Einsatz – GCP

Symposium 3 – Qualitätsmanagement im Einsatz – GXP & MPG

DGPharMed – Deutsche Gesellschaft
für Pharmazeutische Medizin e.V.
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!



DGPharMed
Deutsche Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e.V.



Dr. Barbara Schug argumentiert bei der DGPharMed-Mitgliederversammlung. [Foto: BöBü]

Als ein erfolgreiches Event des VKliPha nannte Frau Schug den „German Pharm Tox Summit“.

Seitens DGPharMed wurde angemerkt, dass der VKliPha den Wunsch der DGPharMed für die Verlegung des Termins des German Pharm Tox Summits nicht aufgenommen hat, obwohl dieser Termin mit der DGPharMed Jahrestagung kollidierte. Der Beschluss der DGPharMed aus dem VKliPha auszutreten, ist zum jetzigen Zeitpunkt gültig. Herr Dr. Hundt merkte an, dass man das verbleibende Jahr bis zur Wirksamkeit der Kündigung nutzen sollte für eine konstruktive Zusammenarbeit der Gesellschaften. Im Auditorium wurde ein Antrag auf Abstimmung über die Kündigung der Mitgliedschaft der DGPharMed im VKliPha zurückgewiesen, da es einen gültigen Beschluss des DGPharMed-Vorstandes zur Kündigung gibt, kraft der von den DGPharMed-Mitgliedern an den DGPharMed-Vorstand delegierten Entscheidungsbefugnis.

Herr Dr. Hübschen bedankte sich bei seinem Arbeitgeber für die Unterstützung seiner Arbeit im DGPharMed-Vorstand.

EINE ÜBERSICHT DER ARBEIT IN DEM RESSORT KONGRESSE & TAGUNGEN (gemäß Satzung: Kongressorganisation) wurde von Herrn Dr. Wieser präsentiert. Im Jahreskongress 2016 waren 15 Ausstellerfirmen, 194 Teilnehmer und 261 Personen vor Ort. Der Jahreskongress hatte € 130.437,00 Ausgaben bei € 139.880,00 Einnahmen.

Die aktuelle Jahrestagung 2017 hatte zum Stand 20. März 2017 ins-

gesamt 123 Teilnehmer und 11 Ausstellerfirmen.

Herr Dr. Wieser wies auf die kommende Tagung „Audits & Inspektionen“ hin, die am 29. September 2017 in Frankfurt am Main stattfinden wird und auf den 34. Jahreskongress der DGPharMed am 22.–23. März 2018 in Berlin.

Frau Dr. Schöndorf, die Leiterin der beiden **RESSORTS ARBEITSKREISE UND FACHBEREICHE**, berichtete über die Arbeit der Arbeitskreise und Fachbereiche. In den 16 Arbeitskreisen in 2016 wurden 800 Teilnehmer gezählt. Weiterhin präsentierte Frau Dr. Schöndorf die Arbeitsweise der Fachbereiche in Arbeitspaketen wie z.B. Publikationen in der pm, Entwicklung von Schulungsunterlagen, Stellungnahmen zu Gesetzen/Verordnungen, Erstellung von Arbeitsmaterialien.

Die **BUDGETÄREN THEMEN** wurden durch Herrn Sehrt vorgestellt. Er wurde in seiner Funktion als Kassenschreiber einstimmig mit 10 Enthaltungen für die Kassenschreibung 2015 entlastet, auf Basis der von Frau Dr. Herr-



Dr. Charlotte Herrlinger stellt die Ergebnisse der Kassenprüfung vor. [Foto: BöBü]

linger und Frau Dr. Marion Wencker durchgeführten Kassenprüfung.

Aus dem Auditorium wurde zu dem Thema Einnahmen durch Mitgliedsbeiträge/Problematik mit nichtzahlenden Mitgliedern der Antrag an den Vorstand gestellt, einen Vorgang im Umgang mit nichtzahlenden Mitgliedern zu erarbeiten. In diesem Zusammenhang wurde von Herrn Sehrt bestätigt, dass die Aufräumarbeiten bezüglich offener Einnahmen im Falle von Kündigungen durch Firmen im Namen der Mitglieder aktuell stattfinden. Die Problematik dabei ist, dass es keine Firmenmitgliedschaften gibt, einige Firmen allerdings die Mitgliedgebühr für ihre Mitarbeiter für die Dauer ihrer Tätigkeit über die Firma übernommen haben. Die Mitgliedschaft der einzelnen Person bleibt allerdings weiterhin gültig.

Herr Sehrt präsentierte die Zahlen:

- 2014: € 4.007,51 ohne Rückstellungen
- 2015: € 2.522,30 mit Auflösung von Rückstellungen in Höhe von ca. € 23.500,00. Als Bilanzgewinn ergibt sich für 2015 eine „Null“, im Vergleich dazu waren es in 2014 € 4.884,65.
- Das Anlagevermögen der DGPharMed beträgt Stand Ende 2015 ca. € 37.000,00, hinzu kommt die Einlage für die DeGePe in Höhe von € 25.000,00 und ein Guthaben in Höhe von € 87.000,00 bei der APO Bank.
- Die Betriebskosten sind im Vergleich zu 2014 gesunken.

Für 2016/2017 wird die Buchhaltung in den kommenden Wochen abgeschlossen und dann der Jahresabschluss mit dem Steuerberater vorbereitet; insgesamt sollten die Einnahmen dringend gestärkt werden, um eine ausgewogene finanzielle Lage zu erreichen. Die Mitwirkung möglichst vieler Mitglieder bei der Gestaltung von Aktivitäten der Gesellschaft ist gewünscht und erforderlich, um die Einnahmen über Veranstaltungen zu erhöhen.

Für das Budget 2018 sind insgesamt Reduktionen der Kosten vorgesehen. Das vorgestellte Budget für 2018 wurde ohne Gegenstimme bei 13 Enthaltungen angenommen.

Weiterhin erläuterte Herr Sehr die Rolle der DeGePe als Service-Gesellschaft und 100% Tochter der DGPharMed.

In eigener Sache sprach Herr Sehr die Zuhörer darauf an, sich auf der Suche nach einem geeigneten Nachfolger für die Position des Kassensführers zu begeben, da Herr Sehr in spätestens 2 Jahren aufgrund der Vereinssatzung das Amt nach 14 Vorstandsjahren nicht weiter führen und nicht erneut kandidieren darf.

Zu dem **RESSORT SEMINARE & KURSE** (gemäß Satzung: Fortbildungsorganisation) für 2015/2016 teilte Frau Mihaescu mit, dass die in 2016 konzipierten Kurse unter der Führung der neuen Ressortleitung für 2017 geplant sind. In 2016 fanden die Kurse aufgrund mangelnder Anmeldungen nicht statt.

Den Aktivitätsberichten der einzelnen Ressorts folgte die **ENTLASSUNG DES VORSTANDES FÜR 2016**, die einstimmig, mit Enthaltung des Vorstandes, beschlossen wurde.

Unter dem Besprechungspunkt **„VERSCHIEDENES“ FANDEN DIE VORSTANDSWAHLEN STATT SOWIE DIE ABSTIMMUNG ZU NEUEN MIT-**

GLIEDSBEITRÄGEN. Frau Dr. Charlotte Herrlinger hatte die Wahlleitung, für die sie davor einstimmig gewählt wurde.

VORSTANDSWAHLEN: Da es 4 Gegenstimmen bei der Abstimmung über eine offene Wahl gab, erfolgten die Vorstandswahlen in einer geheimen Wahl und ohne Gegenvorschläge.

Folgende Kandidaten standen für die einzelnen Ressorts/Funktionen zur Wahl, und wurden nach Auszählung der eingegangenen Wahlzettel einstimmig gewählt (Details siehe Tabelle unten). Alle gewählten Kandidaten haben die Wahl angenommen.

Der neue Vorstand besteht somit aus den hier genannten Personen zusätzlich des Vorsitzenden Herrn Prof. Christoph Gleiter gemäß automatischem Übergang (gemäß §8 Abs. 1b der Satzung) vom Amt des designierten Vorsitzenden.

Die Abstimmung zu neuen Mitgliedsbeiträgen erfolgte in geheimer Wahl. Die Optionen „A = assoziierte Mitglieder bezahlen einen reduzierten Mitgliedsbeitrag“ vs. „B= assoziierte Mitglieder bezahlen den gleichen Mitgliedsbeitrag wie die vollen Mitglieder“, endete



Nach der Wahl übergibt Dr. Susanne Kienzle-Horn das Amt des Vorstands der DGPharMed an Professor Dr. Christoph H. Gleiter. [Foto: BöBü]

mit einstimmiger Annahme von Option „B“ mit insgesamt 31 Stimmen vs. 9 Stimmen für Option „A“, 3 Enthaltungen und insgesamt 43 gültigen (auswertbaren) Stimmen.

Im Schlusswort übergab Frau Dr. Susanne Kienzle-Horn ihr Amt offiziell an Herrn Prof. Christoph Gleiter, der diese Mitgliederversammlung beendete, verbunden mit einem Dank an die Mitglieder und die Kollegen aus dem Vorstand.

Berlin, im Mai 2017

Prof. Dr. med. Christoph H. Gleiter
Vorsitzender DGPharMed

Florinda Mihaescu
Schriftführung

Lfd. Nr.	Ressort/Funktion (Vorstandsamt)	Kandidat/gewählte Person (Vorstandsmitglied)	Anzahl „Ja“ Stimmen	Anzahl „Nein“ Stimmen	Anzahl Enthaltungen
1	Kassenführung	Daniel Sehr	35	3	6
2	Presse und Öffentlichkeitsarbeit	Dr. Axel Mescheder	39	1	4
3	Nationale Verbandsangelegenheiten/ Netzwerke und Internationale Partner & Kontakte	Dr. Michael Hübschen	40	1	4
4	Arbeitskreise	Dr. Ines Schöndorf	43	1	0
5	Fachbereiche	Bernard Brandewiede	42	1	0
6	Seminare & Kurse (Fortbildungsorganisation)	Dr. Grit Andersen	43	0	2
7	Kongresse & Tagungen (Kongressorganisation)	Dr. Carsten Wieser	41	0	4
8	Vorherige Vorsitzende (automatischer Übergang gemäß §8 Abs. 1a der Satzung) vom Amt der Vorsitzenden), Journal pharmazeutische Medizin	Dr. Susanne Kienzle-Horn	41	1	3
9	Designierte /stellvertretende Vorsitzende, Schriftführung	Florinda Mihaescu	29	6	8
10	Mitgliederkommunikation (Mitgliederangelegenheiten)	Dr. Susanne Kienzle-Horn	40	0	4

AUS DEN FACHBEREICHEN DER DGPharMed

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

AUS DEM FACHBEREICH „Klinische Prüfungen“:

Das 4. AMG-Änderungsgesetz – Wo stehen wir derzeit? | Susanna Dienemann | Seite 82 ff.

AUS DEM FACHBEREICH „PHARMACOVIGILANCE“:

Pharmacovigilance UP TO DATE | Dr. Monika Boos | Seite 106 ff.

Veranstaltungen

Die DGPharMed lädt ein

19. JUNI 2017 | MANNHEIM

30. Treffen des DGPharMed-Arbeitskreises Südwest

Thema: Datentransfers ins Nicht-EU/ EWR-Ausland und Neuerungen durch die Datenschutz-Grundverordnung (DS-GVO) | Referent: Rechtsanwalt

Dr. iur. Christian Borchers, Geschäftsführer datenschutz süd GmbH – externer Datenschutzbeauftragter | Wann: (14.00) 15.00 bis 18.00 Uhr | Wo: Best Western Delta Park Hotel, Keplerstraße 24, 68165 Mannheim, Raum Galilei.

19. JULI 2017 | MÜNCHEN

73. Treffen des DGPharMed-Arbeitskreises Bayern

Thema: Die vorklinische Forschung und Entwicklung – ihre Durchführung, Bedeutung und ihre Besonderheiten für die klinische Entwicklung von neuen Substanzen | Referentin: Dr.

Stephanie Plassmann, PreClinical Safety (PCS) Consultants Ltd, Basel | Wann: 18.00 bis 20.30 Uhr | Wo: Eden Hotel Wolff, Arnulfstraße 4, 80335 München.

15. SEPTEMBER 2017 | FRANKFURT AM MAIN

DGPharMed-Workshop

„Pharmakovigilanz während und nach der Zulassung – was man wirklich braucht“ | Referentin & Verantwortliche Kursleiterin: Dr. Susanne Kienzle-Horn, SCRATCH Pharmacovigilance GmbH | Wann: (8.30) 9.00 bis 17.00 Uhr | Wo: Pearl Hotel Frankfurt, Gutleutstraße 173, 60327 Frankfurt am Main.

29. SEPTEMBER 2017 | FRANKFURT AM MAIN

DGPharMed-Tagung

„Audits & Inspektionen“ | Wo: Steigenberger Hotel Metropolitan, Poststraße 6, 60329 Frankfurt am Main.

HINWEIS

Details zu den hier genannten Veranstaltungen sind im Internet unter www.dgpharmed.de im Menü „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. Jahrestagung Pharmazeutische Medizin – DGPharMed-

Jahreskongress | Veranstaltungsort:

Steigenberger Hotel Am Kanzleramt, Ella-Trebbe-Straße 5, 10557 Berlin.

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



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

Studienassistentz 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

Centrial GmbH

27. JUNI 2017 | TÜBINGEN

Führen eines Trial Master File

3. JULI 2017 | TÜBINGEN

Risikobasiertes Monitoring

3.–5. JULI 2017 | TÜBINGEN

**GCP-Compliance Manager
Qualitätsmanagement in der KliFo**
3-tägiger Lehrgang

10.–18. JULI 2017 | TÜBINGEN

Basiskurs Studienassistentz
7-tägige Weiterbildung zur qualifizierten Study Nurse mit IHK-Zertifikat

11. JULI 2017 | TÜBINGEN

Pharmakovigilanz in klinischen Prüfungen

18. JULI 2017 | TÜBINGEN

GCP-Training Refresher für CRAs

19. JULI 2017 | TÜBINGEN

Aufbauwissen Onkologie

19.–21. JULI 2017 | TÜBINGEN

Clinical Data Manager
3-tägiger Lehrgang zum qualifizierten klinischen Datenmanager

12./13. SEPTEMBER 2017 | TÜBINGEN

GCP-Training für Study Nurses
2-tägige Einführung in die Studienassistentz

25. SEPTEMBER–19. OKTOBER 2017 | TÜBINGEN

Aufbaukurs Studienassistentz
9-tägige Weiterbildung zur qualifizierten Study Nurse mit IHK-Zertifikat

9. OKTOBER–8. NOVEMBER 2017 | TÜBINGEN

Klinischer Monitor
6-tägiger Lehrgang mit IHK-Zertifikat zum qualifizierten Clinical Research Associate (CRA)

23. OKTOBER–6. DEZEMBER 2017 | TÜBINGEN

Studienmanagement in klinischen Prüfungen
9-tägiger Lehrgang zum qualifizierten Clinical Project Manager mit IHK-Zertifikat

MONATLICH | TÜBINGEN, STUTTGART,
HAMBURG, WIEN

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

MONATLICH | TÜBINGEN, STUTTGART,
HAMBURG, WIEN

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

MONATLICH | BERLIN, TÜBINGEN,
FRANKFURT AM MAIN, HAMBURG, MÜNCHEN

**Schnuppertage sowie Informations-
abende für den MSc – Clinical
Research**

Start am 26.10.2017 in Tübingen
Akkr., berufsbegleitender Universi-
tätslehrgang

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



AH Akademie für Fortbildung

4./5. JULI 2017 | MÜNCHEN

**Grundlagenseminar zum
Pharmarecht**

14. SEPTEMBER 2017 | OFFENBACH

BEI FRANKFURT AM MAIN

Pharma-Compliance

21./22. SEPTEMBER 2017 | OFFENBACH

BEI FRANKFURT AM MAIN

**Grundlagenseminar zum
Medizinprodukterecht**

17./ 18. OKTOBER 2017 | MANNHEIM

**Monitoring von Klinischen
Prüfungen mit Arzneimitteln**

24./ 25. OKTOBER 2017 | MÜNCHEN

Führen ohne Vorgesetztenfunktion

8./9. NOVEMBER 2017 | OFFENBACH

BEI FRANKFURT AM MAIN

**Pharmakovigilanz –
Grundlagenseminar**

16./17. NOVEMBER 2017 | MANNHEIM

Der CRA-Praxis-Workshop

21./22. NOVEMBER 2017 | OFFENBACH

BEI FRANKFURT AM MAIN

**Pharmakovigilanz –
Aufbaseminar**

23. NOVEMBER 2017 | OFFENBACH

BEI FRANKFURT AM MAIN

Signal- und Risiko-Management

VERANSTALTER

**AH Akademie
Heidelberg GmbH**

Maaßstraße 28

69123 Heidelberg

Tel.: 06221 65033-40

Fax: 06221 65033-24

pharma@akademie-heidelberg.de

www.akademie-heidelberg.de



PHARMAAKADEMIE

21./22. JUNI 2017 | BERLIN

**Clinical Project Management
Basis- & Aufbaukurs**

23./24. JUNI 2017 | MÜNCHEN

**GCP Training für Prüfer und
Studienpersonal, Basis- & Aufbaukurs**

14./15. JULI 2017 | HAMBURG

**GCP Training für Prüfer und
Studienpersonal, Basis- & Aufbaukurs**

21./22. JULI 2017 | MANNHEIM

**GCP Training für Prüfer und
Studienpersonal, Basis- & Aufbaukurs**

4./5. AUGUST 2017 | ESSEN

**GCP Training für Prüfer und
Studienpersonal, Basis- & Aufbaukurs**

11./12. AUGUST 2017 | KÖLN

**GCP Training für Prüfer und
Studienpersonal, Basis- & Aufbaukurs**

25./26. AUGUST 2017 | STUTTGART

**GCP Training für Prüfer und
Studienpersonal, Basis- & Aufbaukurs**

4./5. SEPTEMBER 2017 | ONLINE

**Onlinekurs Clinical Project
Management Basis- & Aufbaukurs**

7. SEPTEMBER 2017 | KASSEL

IATA Gefahrgutschulung

13. SEPTEMBER 2017 | BERLIN

Risk Management

15./16. SEPTEMBER 2017 | HAMBURG

**GCP Training für Prüfer und
Studienpersonal, Basis- & Aufbaukurs**

16. SEPTEMBER 2017 | BERLIN

Kommunikation mit dem Prüfzentrum

18.–23. SEPTEMBER 2017 | HAMBURG,

BREMEN

Study Nurse Intensivkurs

25.–30. SEPTEMBER 2017 | MÜNCHEN,
NÜRNBERG

Study Nurse Intensivkurs

**Inhouse-Seminare ab
3 Personen möglich**

GCP Refresher-Kurs online

**CRA Onlinekurs berufsbegleitend
6 oder 12 Monate**

VERANSTALTER

**Pharmaakademie
GmbH & Co. KG**

Gerberstraße 15

04105 Leipzig

Tel.: 0341 993814-0

Fax: 0341 993814-19

kontakt@pharmaakademie.com

www.pharmaakademie.com



Clinrex GmbH

6. SEPTEMBER 2017 | 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

9. OKTOBER 2017 | MÜNCHEN

GCP Refresher:

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

16. OKTOBER 2017 | MÜNCHEN

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

23./24. OKTOBER 2017 (2 TAGE) | MÜNCHEN

Grundkurs: Planung, Durchführung und Auswertung von klinischen Prüfungen

7. NOVEMBER 2017 | MÜNCHEN

Studienassistenz 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

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

LuSciMED Akademie

28. JUNI 2017 | FRANKFURT AM MAIN

Der neue Rechtsrahmen für Medizinprodukte – Sind Sie vorbereitet?

29. JUNI 2017 | FRANKFURT AM MAIN

Grundlagen der Statistik in der klinischen Forschung

SEPTEMBER 2017–MAI 2018 |

FRANKFURT AM MAIN

**7. Zertifikatslehrgang:
Pharmacovigilance Manager mit TÜV
Rheinland geprüfter Qualifikation**

12./13. SEPTEMBER 2017 | WIESBADEN

**Klinische Prüfungen mit
Medizinprodukten**

15. NOVEMBER 2017 | FRANKFURT AM MAIN

**Korruption im Gesundheitswesen –
Forschungsverträge auf dem Prüfstand**

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

Ständige redaktionelle Mitarbeit

Dr. Bettina Bergtholdt,
emovis GmbH, Berlin (BB)
Dr. Mathias Jüres,
Medical Consulting, Frankfurt am Main
Dr. Stefan Kähler, Wien, Österreich (SK)
Dr. Claus Kori-Lindner,
Med.Wiss.-Service, München (KoLi)
Dr. Petra Schwanewilms, Köln (PS)
Dr. Elke Sylvester,
Merck KGaA, Darmstadt (ES)
Dr. Mechthild Waldeyer,
medac GmbH, Wedel (MW)

Bezieher

Für Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e.V. (DG-PharMed) und der Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e.V. (GPMed), Österreich, kostenlos. Für Nichtmitglieder beträgt der jährliche Aboppreis 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

Albert Schimmel
a.schimmel@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 haftet. 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.

SAVE THE DATE



34. Jahrestagung Pharmazeutische Medizin

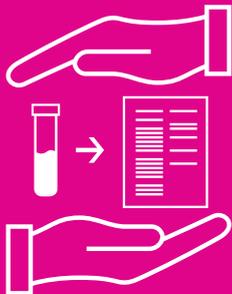
22. und 23. März 2018 – Berlin
Steigenberger Hotel Berlin am Kanzleramt



Scientific
excellence



Customised
solutions



Personal
accountability

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.