ISSN 2191-6039

20. Jahrgang • Juni • 2/2018

# pharmazeutische medizin 2

**EDITORIAL**
Über den Tellerrand geschaut

**CONSILIUM**
Länger oder besser leben?
Patientenrelevante Endpunkte
in onkologischen Studien

**BERICHTE + ANALYSEN + MEINUNGEN**
CRO Oversight versus Micromanagement:
Die richtige Balance

DGPharMed
Deutsche Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e.V.

GQMA
GERMAN QUALITY MANAGEMENT ASSOCIATION E.V.

SYNLAB
PHARMA

## Lab experts at your side

- Specialised laboratory group within SYNLAB
- Experience of more than 3,000 preclinical projects and clinical studies
- Experts to support the entire life cycle of a pharmaceutical product
- Unique range of laboratory services always working in accordance with the highest quality standards DIN/EN/ISO/IEC, GMP, GLP, GCLP or GCP
- Worldwide sample logistics solutions

pharma@synlab.com
www.synlab.de

# Über den Tellerrand geschaut

Dr. Susanne Kienzle-Horn

Liebe Mitglieder, liebe Kolleginnen und Kollegen,

Sie werden es vielleicht schon am Titelblatt dieser Ausgabe der „pharmazeutischen medizin“ gesehen haben: In Zukunft werden die DGPharMed und die GQMA – die German Quality Management Association e.V. – ein gemeinsames Journal herausgeben und somit ein noch breiteres Spektrum an Fachthemen abdecken können. Die Mitglieder beider Fachgesellschaften werden also Lektüre jenseits ihres eigenen Tellerrandes finden und Wissenswertes erfahren können. Um dieser erweiterten Bandbreite Rechnung zu tragen, ist – voraussichtlich ab der nächsten Ausgabe – eine Namensänderung für das Journal vorgesehen. Was der Vorstandsvorsitzende der DGPharMed, Prof. Dr. Christoph Gleiter, und der Präsident der GQMA, Steffen König, dazu sowie zu weiteren Kooperationsmöglichkeiten beider Gesellschaften sagen, erfahren Sie im Interview auf Seite 110. Daran anschließend finden Sie Kurzporträts beider Gesellschaften (Seite 111).

Auch die Fachthemen in dieser Ausgabe beziehen sich auf neue Ansätze. Das Thema „Quality of Life“ wird als Consilium gleich in drei Beiträgen beleuchtet: Dr. Marc Esser et al. befassen sich mit gesundheitsbezogener Lebensqualität in der frühen Nutzenbewertung (Seite 68). Dr. Manuela Bamberger fragt nach den patientenrelevanten Endpunkten bei dieser Bewertung (Seite 76). Und Friedhelm Leverkus et al. geben im zweiten Teil ihres Beitrags zu bedenken, dass für die Bewertung des Zusatznutzens oft nur Teilpopulationen von Zulassungsstudien berücksichtigt werden (Seite 84).

Näheres zu der Entwicklung inhalativer Medikamente erfahren wir in den Beiträgen von Dr. Heidrun Schwabedissen (Seite 114), die uns die Verwendung des Begriffs „in vivo study“ statt „clinical investigation“ erläutert, sowie von Dr. Wolfgang Timmer (Seite 120), der uns von den vielfältigen Besonderheiten bei der klinischen Entwicklung inhalativer Medikamente berichtet.

Zwei Beiträge nähern sich spannenden organisatorischen Themen einmal aus einer anderen als der üblichen Richtung: Prof. Dr. Andreas Ziegler und Dr. Katja Krockenberger fordern uns in „Statistik – Folge 1“ auf, die Randomisierung niemals dem Zufall zu überlassen – und das, obwohl der Begriff randomisieren „in eine zufällige Reihenfolge bringen“ bedeutet (Seite 92). Dr. Andreas Kolt und Tom Chilcott verraten uns, wie man die richtige Balance zwischen CRO Oversight und Micromanagement findet und so eine erfolgreiche Zusammenarbeit begründet (Seite 102).

Und auch in diesem Heft darf die Kolumne „Pharmacovigilance UP TO DATE“ von Dr. Monika Boos nicht fehlen (Seite 98), in der Sie u. a. erfahren, was ein „PSUFU“ ist und wie der Umzug der EMA in die Niederlande geregelt werden soll.

Viel Spaß bei Ihrem persönlichen Blick über den Tellerrand, zu dem Sie in diesem Heft ganz sicher Gelegenheit finden werden.

Herzlichst
Ihre

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

HAYS Recruiting experts in Life Sciences

# EXPERTEN FÜR GEMEINSAMEN ERFOLG

**Erfolg ist nichts, was man in Auftrag gibt. Erfolg ist etwas, was wir gemeinsam erreichen. Wie beispielsweise unsere Kunden – gemeinsam mit den passenden Experten von uns.**

**hays.de/life-sciences**

v. l. n. r. © Photographee.eu | Syda Productions | Africa Studio | alle von Shutterstock.com

## EDITORIAL

65 Über den Tellerrand geschaut
I Dr. Susanne Kienzle-Horn

## CONSILIUM

68 HRQoL in der frühen Nutzenbewertung: Stellenwert, Evidenznachweis und Auswertung aktueller Verfahren
I Dr. Marc Esser, Dr. Juliane Schreier, Dr. Bastian Thaa

76 Länger oder besser leben? Patientenrelevante Endpunkte in onkologischen Studien
I Dr. Manuela Bamberger

84 AMNOG meets EMA—Methodological Areas of Debate from an Industry Point of View (Teil 2)
I Friedhelm Leverkus, Johanna Gillhaus, Dr. Dietrich Knoerzer, Dr. Katrin Kupas, Dr. Claudia Nicolay, PD Dr. Michael Hennig

## ARZNEIMITTELPRÜFUNG

92 Überlasse die Randomisierung niemals dem Zufall!
I Prof. Dr. Andreas Ziegler, Dr. Katja Krockenberger

## ARZNEIMITTELSICHERHEIT

98 Pharmacovigilance UP TO DATE
I Dr. Monika Boos

## BERICHTE + ANALYSEN + MEINUNGEN

102 CRO Oversight versus Micromanagement: Die richtige Balance
I Dr. Andreas Kolt, Tom Chilcott

## INTERNATIONAL SCOPE

109 „Eine neue Kategorie von Medizinprodukten entsteht“

109 Providing Cookies Earns a Better Result!

## DGPHARMED INTERN

110 Die DGPharMed kooperiert mit der GQMA im Journal „pharmazeutische medizin“

111 Die GQMA im Profil

112 Die DGPharMed im Profil

113 Kontaktadresse

## PHARMAZEUTISCHE MEDIZIN

114 Specialized Trials in Dry Powder Inhaler Development—the Introduction of “in vivo” into Clinical Research
I Dr. Heidrun Schwabedissen

120 Particularities of the Development of Inhaled Drug Products
I Dr. Wolfgang Timmer

## SERVICE

126 Fortbildungstermine

128 Impressum

Titelbild © kudla | Shutterstock.com

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL – Health-Related Quality of Life)

# HRQoL in der frühen Nutzenbewertung: Stellenwert, Evidenznachweis und Auswertung aktueller Verfahren

**Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der frühen Nutzenbewertung wichtiger. Wir geben eine Einführung in die Thematik, vergleichen den Stellenwert der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen Zulassung und der frühen Nutzenbewertung und diskutieren aktuelle Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA).**

| Dr. Marc Esser, Dr. Juliane Schreier und Dr. Bastian Thaa, co.value, Berlin

## Stellenwert der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der frühen Nutzenbewertung

Das primäre Therapieziel in der Medizin hat sich bei vielen Erkrankungen von der Heilung mehr in Richtung Erhalt der Lebensqualität verschoben, da immer mehr ältere und chronisch kranke Patienten behandelt werden. Entsprechend wird die Forderung von gesundheitspolitischen Stakeholdern formuliert, dass auch in der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Sozialgesetzbuch V) die gesundheitsbezogene Lebensqualität einen größeren Stellenwert bekommen sollte. Bereits jetzt wird die Lebensqualität von Patienten am Ende des Lebens vom G-BA höher bewertet als eine marginale Verlängerung der Lebenszeit [1]. So heißt es beispielsweise im Beschluss zu Necitumumab, einem antitumoralen Wirkstoff: »Unter Berücksichtigung eines nur geringfügigen positiven Effekts auf das Gesamtüberleben wiegt in der Gesamtbewertung schwer, dass kein Vorteil hinsichtlich der für den Patienten belastenden Symptomatik vorliegt und zudem keine Aussagen zur Lebensqualität getroffen werden können bei zugleich zu berücksichtigenden Nachteilen bei den Nebenwirkungen« [2].

In den Beratungsgesprächen beim G-BA wird regelmäßig an die pharmazeutischen Unternehmen appelliert, belastbare Daten zur Lebensqualität vorzulegen. Doch was versteht man unter Lebensqualität genau? Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life – HRQoL) ist ein multidimensionales Konstrukt aus physischen, psychischen und sozialen Dimensionen (Abbildung 1) [3]. Im Vergleich zur allgemeinen Lebensqualität ist das Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität enger definiert, da z. B. die finanzielle Situation der Betroffenen unberücksichtigt bleibt. Während Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Arzneimittelzulassung eher ergänzenden Charakter haben, werden solche Daten für die frühe Nutzenbewertung neben den patientenrelevanten Endpunkten zu Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen generell als gleichrangiges Nutzenkriterium angesehen. Die Lebensqualität wird bei der frühen Nutzenbewertung durch den G-BA anders als beispielsweise in Großbritannien (National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE Appraisal) nicht mit der Lebenszeit zu »qualitätsadjustierten Lebensjahren« (QALYs – Quality-Adjusted Life-Years) verrechnet.

## Verhältnis von gesundheitsbezogener Lebensqualität und Patient Reported Outcomes

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität gehört zur Gruppe der Patient Reported Outcomes (PROs) und zählt zu den am häufigsten erhobenen PROs. Das wesentliche Charakteristikum von PROs ist das subjektive Berichten durch den Patienten. Im Vergleich zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist die Definition von PROs umfassender, denn es können als PROs auch andere Symptome oder Domänen abgefragt werden, solange sie direkt durch den Patienten berichtet werden [4]. Die Erfassung von PROs in klinischen Studien führt dazu, dass in der Evaluation einer Therapie die Patientenperspektive stärker berücksichtigt wird, was gesellschaftlich zunehmend stärker gefordert wird (Patient Em-

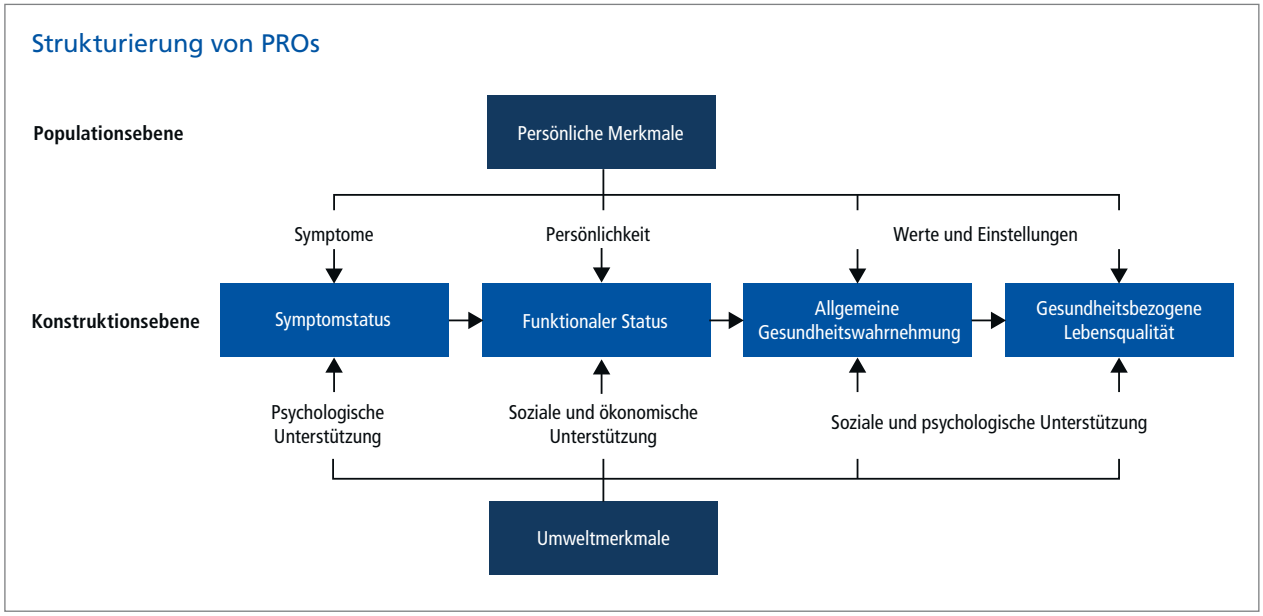



Abbildung 1: Die Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Wilson und Cleary [3].

powerment). In diesem Zusammenhang ist es wünschenswert, dass auch bereits bei der Konzeption und Entwicklung eines Messinstruments für PROs Patientenvertreter möglichst umfassend miteinbezogen werden, um die Qualität dieser Messinstrumente zu erhöhen und zu gewährleisten, dass die Instrumente von den Patienten akzeptiert werden und möglichst angemessen die Patientenperspektive abbilden. Auch wäre es eventuell wünschenswert, wenn der G-BA bei der Beurteilung eines Messinst-

ANZEIGE

**Die klinische Prüfung im Spannungsfeld von Real World Data, Social Media und Datenschutz – Quo vadis?**

Spannende Beiträge zur künstlichen Intelligenz, Real World Data und Social Media auch im Zusammenhang mit der neuen Datenschutzgrundverordnung stehen ebenso auf dem Programm wie das aktuelle Thema »Brexit«. Regulatorische Vorträge zur EU-Verordnung, Entwicklungen bei ICH, Logistik der Studienmedikation und aktuelle GCP Themen runden die Veranstaltung ab.

Gerne laden wir Sie auch herzlich zum traditionellen Vorabend am 22.11. ins Sheraton München Arabellapark Hotel ein.

Ab 19:00 Uhr startet unser
»**Get-together mit Snacks und Drinks**«
Eine perfekte Gelegenheit um vertraute Gesichter zu treffen, neue Kontakte zu knüpfen und in entspannter Atmosphäre anregende Gespräche zu führen.

Wir freuen uns auf Sie.

26. SYMPOSIUM
DES BVMA E.V. AM 23. 11. 2018
IN MÜNCHEN

Anmeldung bitte an: BVMA e.V., Frau Voßbeck
Heimeranstrasse 35 | 80339 München
Telefon 089 / 859 50 96 | Fax 089 / 859 50 97
E-Mail: bvma@bvma.de | www.bvma.de

ruments für gesundheitsbezogene Lebensqualität berücksichtigen würde, in welchem Umfang Patientenvertreter bei der Entwicklung des Messinstruments beteiligt waren. Im G-BA sind Patientenorganisationen vertreten, die Mitberatungs- und Antragsrecht, jedoch kein Stimmrecht haben.

## Evidenznachweis von gesundheitsbezogener Lebensqualität

Der G-BA und das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) stellen an den Evidenznachweis für die gesundheitsbezogene Lebensqualität grundsätzlich die gleichen Anforderungen wie an andere Endpunkte, es werden also randomisierte, kontrollierte Studien gefordert. Da die gesundheitsbezogene Lebensqualität naturgemäß subjektiv ist, wird hierbei unverblindeten Studien ein hohes statistisches Verzerrungspotenzial zugeschrieben [5][6].

Zur Steigerung der Aussagekraft sollten individuelle Patienten-Differenzen erhoben werden – dies ermöglicht Responderanalysen. Solche Responderanalysen sind von Vorteil gegenüber einer reinen Analyse von Mittelwertunterschieden zwischen Behandlungsgruppen, wo nicht nach einzelnen Patienten differenziert wird. Als Kriterium für Responderanalysen hat sich die klinische Relevanzschwelle bzw. die Minimal Important Difference (MID) etabliert – dabei handelt es sich um den kleinsten Unterschied, der als klinisch relevant wahrgenommen wird. Die MID sollte im Vorfeld festgelegt, gut begründet und insbesondere validiert sein. Manchmal werden je nach Validierungsstudie mehrere, verschieden stringente MIDs für Responderanalysen herangezogen.

Die Methodik der Validierung von MIDs wird zunehmend kritisch diskutiert – auch für Validierungsstudien wird eine hohe Qualität gefordert. So sollte das Patientenkollektiv groß genug sein, um Veränderungen adäquat zu erfassen. Auch sollte die Veränderung des Gesundheitszustandes im Verlauf der Studie hinreichend groß sein, um Aussagen treffen zu können. Es steht also zu befürchten, dass es zunehmend schwerer wird, auf Basis von kleineren oder älteren Studien eine MID zu begründen.

So hat das IQWiG jüngst die Validierungsstudie für das bewährte Instrument FKSI-DRS (zur Erfassung der Lebensqualität beim Nierenzellkarzinom) als nicht mehr geeignet zur MID-Festlegung angesehen und daher die darauf basierenden Responderanalysen nicht anerkannt [7]. Der G-BA hat allerdings diese Responderanalysen in den Nutzenbewertungsverfahren zu Cabozantinib und Tivozanib (April 2018) trotzdem zur Beurteilung der Symptomatik herangezogen, aus Analogiegründen zu früheren Verfahren [8][9]. Es ist im Augenblick noch unklar, ob die methodische Diskussion zu den Kriterien für Validierungsstudien dazu führen könnte, dass möglichst international anerkannte Standards erarbeitet werden.

## Auswahl von geeigneten Messinstrumenten

Unterscheiden lassen sich grundsätzlich allgemeine bzw. generische und krankheitsspezifische Instrumente. Generische Instrumente zielen krankheitsübergreifend darauf ab, alle relevanten Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu erfassen. Hierdurch sind die Fragebögen sehr umfangreich und für den Patienten entsprechend zeitaufwendig zu beantworten. Im Vergleich zu generischen Instrumenten haben krankheitsspezifische Instrumente eine höhere Sensitivität bei der Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, da ihre Fragen auf bestimmte Erkrankungen, Populationen oder Zustände zugeschnitten sind.

Die am häufigsten in Nutzendossiers zur Erfassung von gesundheitsbezogener Lebensqualität eingesetzten Instrumente sind nach einer Analyse von Borchert et al. [10] EQ-5D (57 Prozent), SF-36 (32 Prozent) und EORTC-QLQ (21 Prozent). Während SF-36 und EORTC QLQ in jeweils etwa einem Drittel der Fälle zur Erteilung eines Zusatznutzens im Beschluss führten, war das bei EQ-5D nur in 7 Prozent aller Fälle so, da der EQ-5D von G-BA und IQWiG zur Erfassung der Lebensqualität regelhaft nicht anerkannt wird; die visuelle Analogskala EQ-5D VAS wird als Morbiditäts-Endpunkt bewertet [10].

Alle Instrumente müssen in jedem Fall in einer validierten Version in der jeweiligen Patientensprache vorliegen, was vor allem bei globalen Studien eine Herausforderung bedeuten kann. Im Studiendesign ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität so wie andere PROs in der Regel ein sekundärer Endpunkt.

Insgesamt nimmt das Angebot an Instrumenten ständig zu. Die Datenbank PROQOLID™ (https://eprovide.mapi-trust.org) listet gegenwärtig (Datenbankabfrage am 14.05.2018) 1.635 Instrumente für die gesundheitsbezogene Lebensqualität und andere PROs auf. In der aktuellen PRO-Forschung werden deshalb viele Instrumente vergleichend untersucht, um Hilfe für die Auswahl des bestgeeigneten Instrumentes zu geben.

## Steigerung der Rücklaufquote

Das IQWiG fordert eine Rücklaufquote der Fragebögen von mindestens 80 Prozent, was aber häufig nicht oder zumindest nicht zu jedem Befragungszeitpunkt erreicht wird. Geringeren Rücklaufquoten schreibt das IQWiG ein hohes Verzerrungspotenzial zu, sodass selbst bei signifikanten und klinisch relevanten Verbesserungen in der Aussage zur Ergebnissicherheit meist nur ein »Anhaltspunkt« zuerkannt wird.

Es gibt viele Möglichkeiten, die Rücklaufquoten zu optimieren. Hierzu gehören die bessere Motivation von Patienten und Intervie-

wern, die Verwendung von möglichst kurzen und dem Gesundheitszustand des Patienten angemessenen Fragebögen, frankierte Rückumschläge bei postalischen Befragungen, personalisierte Begleitschreiben usw. Die Verwendung krankheitsspezifischer Instrumente reduziert den Befragungsaufwand und steigert die Rücklaufquote, da krankheitsspezifische Fragen vom Patienten besser akzeptiert werden. Besonders bei generischen Instrumenten sind manche Fragen nach dem Gesundheitszustand hingegen nicht angemessen – etwa die Frage an einen bettlägerigen Krebspatienten im finalen Stadium, wie schwer ihm längere Spaziergänge fallen. Solche Fragen sind für den Patienten frustrierend und reduzieren daher die Motivation, die Fragen zu beantworten, was eine geringe Rücklaufquote zur Folge hat.

In der Zukunft sollen Computer-Adaptive Tests (CAT) dazu beitragen, das Problem der zu geringen Rücklaufquote mithilfe von Webtechnologien zu lösen [11]. Das Prinzip von CAT ist, dass dem Patienten nur Fragen präsentiert werden, die zu seinem bisherigen Antwortverhalten bzw. Krankheitszustand passen. Außerdem werden dabei die bekannten Verzerrungen durch »Deckeneffekte« und »Bodeneffekte« konventioneller Instrumente reduziert, indem bevorzugt Items im vermuteten mittleren Ausprägungsbereich präsentiert werden. Inwieweit CAT von IQWiG und G-BA künftig akzeptiert werden, ist noch fraglich.

## Die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Zulassung

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität waren bisher für die Zulassung nicht verpflichtend und hatten eher ergänzenden Charakter. Allerdings betont die European Medicines Agency (EMA) inzwischen den Stellenwert solcher Daten und gibt detaillierte Anweisungen zur Umsetzung [12]. Die Anforderungen hinsichtlich

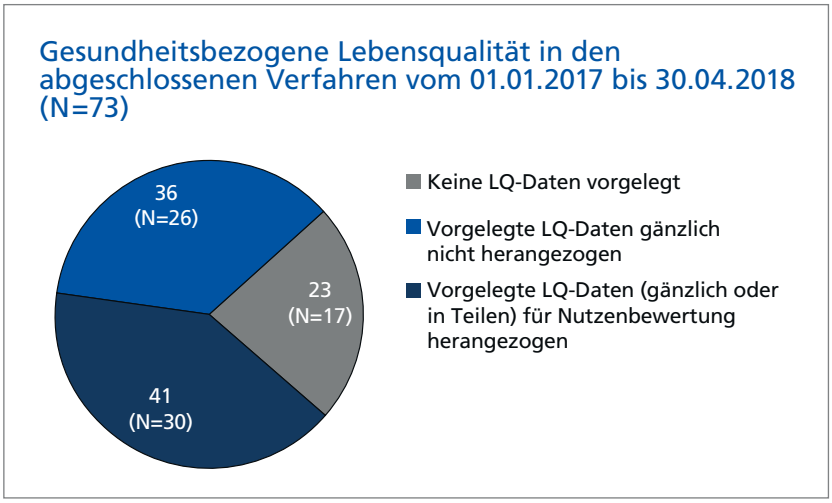



Abbildung 2: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (LQ) in aktuellen Verfahren der frühen Nutzenbewertung. Auswertung auf Basis der Dossiers, Beschlüsse, tragenden Gründe und Wortprotokolle im Auswertungszeitraum vom 01.01.2017 bis zum 30.04.2018. LQ: Lebensqualität.

Studiendesign, Messung usw. unterscheiden sich nicht wesentlich im Vergleich zu denen von G-BA und IQWiG. Unternehmen, die in der Fachinformation beanspruchen, eine Verbesserung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu erreichen, sollen »robuste Daten« in allen oder zumindest den meisten der eingesetzten Messinstrumente vorlegen. Die EMA weist darauf hin, dass eine erreichte Verbesserung in der gesundheitsbezogenen Lebensquali-

ANZEIGE

CenTrial
Kooperationspartner des Universitätsklinikums Tübingen
Universitäts Klinikum Tübingen

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.centrial.de

Medical Valley Hechingen
Mitglied des BVMA

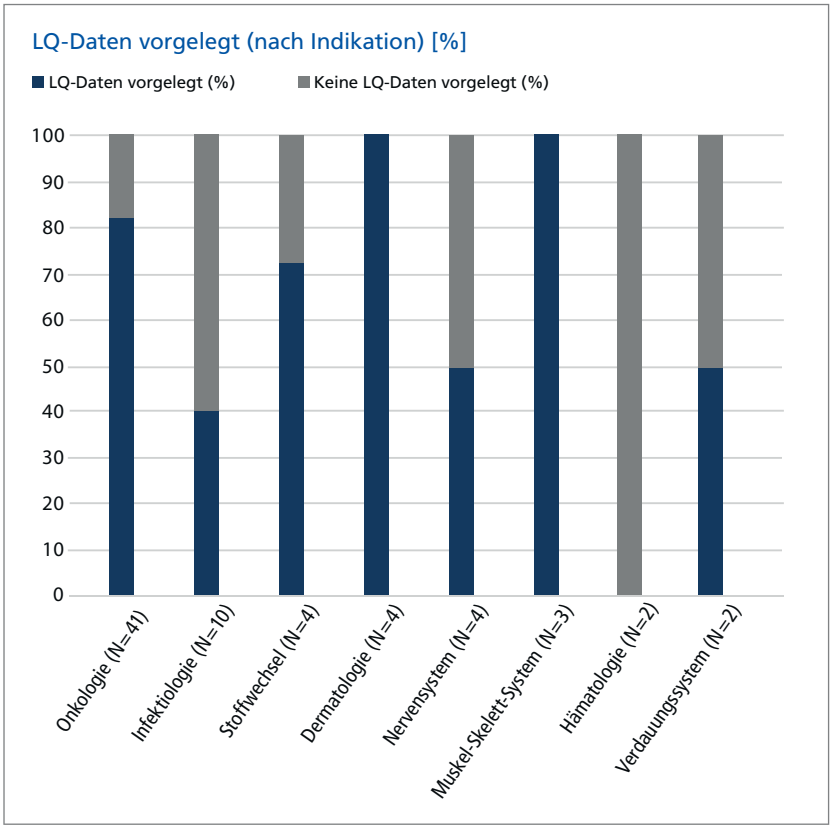



Abbildung 3: Prozentsatz der Verfahren mit Darstellung von Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität je nach Indikation. Berücksichtigt sind alle Indikationen im untersuchten Zeitraum mit ≥2 Verfahren. In den Indikationen Atmungssystem, Herz-Kreislauf und Sonstiges gab es im Auswertungszeitraum nur jeweils ein Verfahren. Daten zur Lebensqualität wurden für diese Indikationen nicht vorgelegt. LQ: Lebensqualität.

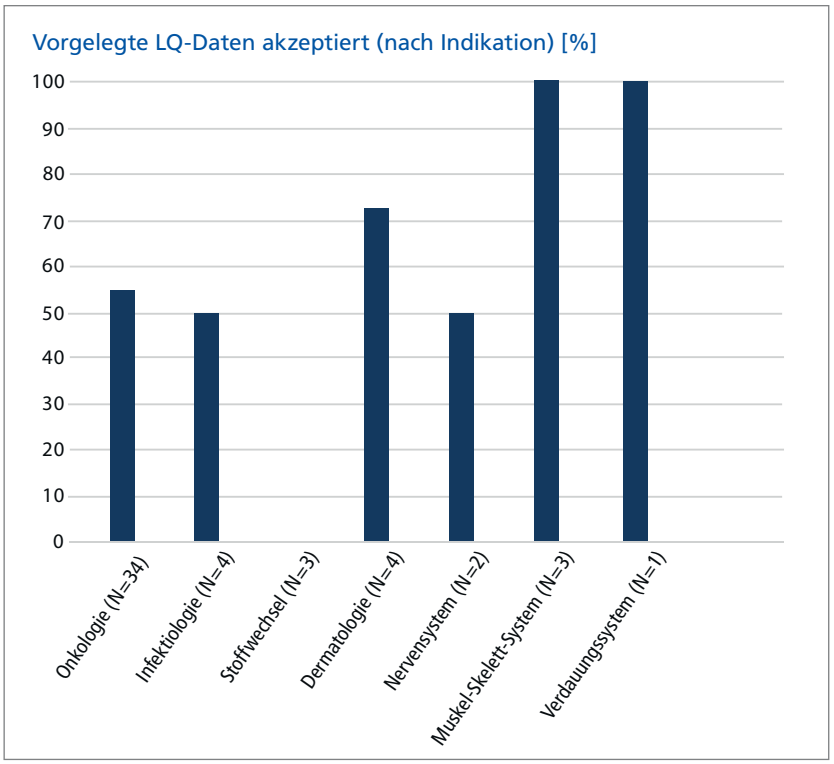



Abbildung 4: Akzeptanz der vorgelegten LQ-Daten je nach Indikation. Berücksichtigt sind alle Indikationen im untersuchten Zeitraum mit mindestens einem Verfahren, das Daten zur Lebensqualität enthält (vgl. Abbildung 2). LQ: Lebensqualität.

tät nicht zulasten der Wirksamkeit gehen darf, beispielsweise durch Dosisreduktionen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der entscheidende Unterschied zwischen Zulassung und Health Technology Assessment (HTA) darin besteht, dass auf alleiniger Basis der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwar ein Zusatznutzen ausgesprochen werden kann, aber keine Zulassung.

## Stellenwert der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in aktuellen Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in klinischen Studien immer häufiger ermittelt. Diese Daten gehen aber oft aufgrund methodischer Mängel nicht in die Nutzenbewertung ein. Die häufigsten Kritikpunkte sind zu geringe Rücklaufquoten, eine fehlende Validierung oder unzureichende Nachbeobachtung.

Um herauszufinden, wie häufig Lebensqualitätsdaten vorgelegt werden und wo die Hürden liegen, haben wir alle Nutzenbewertungsverfahren ausgewertet, die zwischen dem 01.01.2017 und dem 30.04.2018 abgeschlossen wurden (N=73): In immerhin 57 von 73 (78 Prozent) dieser Nutzenbewertungsverfahren wurden Daten zur Lebensqualität vorgelegt (Abbildung 2). Im Vergleich zum Jahr 2017 allein ist das eine Steigerung von 5 Prozent, gegenüber dem Jahr 2013 eine Steigerung von 9 Prozent.

Dabei wurden im Beobachtungszeitraum 01.01.2017–30.04.2018 in Verfahren zu Orphan Drugs etwas häufiger Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität berichtet (in 18 von 22 Verfahren, 82 Prozent) als in Verfahren zu Nicht-Orphan Drugs (in 38 von 51 Verfahren, 75 Prozent).

In 21 der insgesamt 55 Dossiers mit Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (38 Prozent) wurde mehr als ein Fragebogen verwendet.

In diesem Fall wurden mehrheitlich – wie vom G-BA gewünscht – ein generischer und ein krankheitsspezifischer Fragebogen eingesetzt (14 der 21 Verfahren).

In 5 Verfahren wurden mehrere generische Fragebögen und in 2 Verfahren mehrere krankheitsspezifische Fragebögen ausgewählt.

Insgesamt wurden als generische Fragebögen am häufigsten der EORTC QLQ-C30 (generisch, aber krebsspezifisch; N = 26) und der SF-36 (N = 10) eingesetzt. Diese Fragebögen wurden vom G-BA fast immer akzeptiert, es sei denn, die Rücklaufquoten waren zu gering oder die MID für die Responderanalysen wurde nicht korrekt hergeleitet.

Auffällig ist, dass der EQ-5D noch in 7 Dossiers als Lebensqualitätsfragebogen vorgelegt wurde, obwohl dieser vom G-BA in der Domäne Lebensqualität nicht mehr akzeptiert wird.

Bei näherer Betrachtung zeigt sich, dass in einigen Indikationen anteilig häufiger Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorgelegt wurden als in anderen. So enthielt in den Verfahren der Indikationen Dermatologie (N = 4 im ausgewählten Zeitraum) und Muskel-Skelett-System (N = 3) jedes Dossier Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In der Indikation Onkologie (N = 41) lagen immerhin in 83 Prozent der Dossiers Lebensqualitätsdaten vor, in der Indikation Stoffwechsel (N = 4) in 75 Prozent. In den Bereichen Nervensystem (N = 4, 50 Prozent), Verdauungssystem (N = 2, 50 Prozent) und Infektiologie (N = 10, 40 Prozent) legten die pharmazeutischen Unternehmen im untersuchten Zeitraum seltener Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor (Abbildung 3). Diese Unterschiede könnten damit zusammenhängen, dass Lebensqualität in einigen Indikationen für Patienten und Ärzte eine größere Rolle in der Therapieentscheidung spielt und hierzu zunehmend Daten verlangt und erhoben werden. Dazu gehören dermatologische sowie onkologische Erkrankungen.

Auch ist in der Onkologie die Krankheitsdauer häufig kürzer und die Nachbeobachtungszeit daher geringer, was sich günstig auf die Rücklaufquoten bei den Fragebögen auswirken kann. Dagegen werden bei chronischen Erkrankungen längere Nachbeobachtungszeiten gefordert. Die Patienten langfristig zu erreichen und zum Ausfüllen der Fragebögen zu motivieren, ist jedoch mit großen Anstrengungen verbunden und lässt sich nicht immer realisieren, sodass möglicherweise auf die Erhebung von Lebensqualitätsdaten gänzlich verzichtet

| Wirkstoff | Indikation (Anwendungsgebiet*) | Orphan ja/nein | Höchster Zusatznutzen | Referenz |
|---|---|---|---|---|
| Brodalumab | Dermatologie (Plaque-Psoriasis) | nein | Nicht quantifizierbar | 13 |
| Carfilzomib (erneute Nutzenbewertung, Überschreitung 50-Mio.-€-Grenze) | Onkologie (Multiples Myelom) | ja | Beträchtlich | 14 |
| Carfilzomib (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom in Kombination mit Dexamethason) | Onkologie (Multiples Myelom) | ja | Gering | 15 |
| Ceritinib (Neubewertung nach Fristablauf) | Onkologie (Lungenkarzinom) | nein | Beträchtlich | 16 |
| Ixekizumab | Dermatologie (Plaque-Psoriasis) | nein | Beträchtlich | 17 |
| Osimertinib (Neubewertung nach Fristablauf) | Onkologie (Lungenkarzinom) | nein | Beträchtlich | 18 |
| Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, Erstlinie) | Onkologie (Lungenkarzinom) | nein | Beträchtlich | 19 |
| Sarilumab | Muskel-Skelett-System (Rheumatoide Arthritis) | nein | Beträchtlich | 20 |
| Secukinumab (Neubewertung nach Fristablauf) | Dermatologie (Plaque-Psoriasis) | nein | Beträchtlich | 21 |

* Kurzform

NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Tabelle 1: Verfahren, in denen die Lebensqualität gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie statistisch signifikant besser war und zusammen mit anderen Endpunkten zu einem besseren Zusatznutzen geführt hat (N = 9).

wird. Dennoch ist die Lebensqualität gerade bei chronischen Erkrankungen wichtig, und Daten dazu werden vom G-BA gefordert.

Werden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorgelegt, ist das noch keine Garantie für die Akzeptanz beim G-BA, aber unsere Auswertung zeigt, dass es sich dennoch lohnt, Mühe in die korrekte Erfassung der Lebensqualität zu investieren:

Im ausgewählten Zeitraum hat der G-BA die Lebensqualitätsdaten in 30 von 55 Verfahren (55 Prozent), in denen solche Daten vorgelegt wurden, für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Dieser Wert findet sich auch in der indikationsbezogenen Betrachtung wieder. In jeder Indikation außer Stoffwechsel wurden in jeweils mindestens 50 Prozent der Verfahren mit vorgelegten Lebensqualitätsdaten diese Daten vom G-BA auch akzeptiert (Abbildung 4).

Wichtigste Gründe für die Ablehnung von Lebensqualitätsdaten waren ungeeignete Vergleiche oder mangelhafte Studiendesigns (40 Prozent), fehlende Validität des verwendeten Lebensqualitätsfragebogens (24 Prozent) oder zu geringe Rücklaufquoten (20 Prozent). Sonstige Gründe waren fehlende Aktualität des verwendeten Lebensqualitätsfragebogens, Verwendung von Fragebögen, die zur Messung der Lebensqualität als nicht geeignet eingestuft werden, fehlende Schwellen für die klinische Relevanz und fehlender Bezug zur Intention-to-treat (ITT)-Population. Diese Auswertung macht deutlich, dass die Lebensqualitätsdaten oft deswegen nicht akzeptiert wurden, weil die Studie an sich wegen Mängeln im Studiendesign nicht akzeptiert wurde (zum Beispiel einarmige Studien).

Weiterhin geht aus unserer Auswertung hervor, dass im untersuchten Zeitraum in neun Verfahren die Lebensqualität jeweils unter der Studienmedikation gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie statistisch signifikant besser war und zusammen mit anderen Endpunkten zu einem besseren Zusatznutzen geführt hat (Tabelle 1). In 17 anderen Verfahren unterschied sich die Lebensqualität nicht statistisch signifikant zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

## Fazit

Der G-BA legt bei der Beurteilung eines möglichen Zusatznutzens großen Wert auf valide Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Gelingt es, passende und validierte Instrumente einzusetzen, die geforderten Rücklaufquoten zu erfüllen und geeignete Vergleiche darzulegen, werden die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit hoher Wahrscheinlichkeit akzeptiert und können sich günstig auf den Zusatznutzen auswirken. |

### Quellen


[1] Müller T: Lebensqualität in der frühen Nutzenbewertung – Sichtweise des G-BA. 2017. Verfügbar unter https://www.vfa-patientenportal.de/download/praesentation-mueller (letzter Abruf: 23.05.2018).

[2] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Necitumumab. Tragende Gründe zum Beschluss: Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3974/2016-09-15_AM-RL-XII_Necitumumab_D-221_TrG.pdf (letzter Abruf: 23.05.2018).

[3] Wilson IB, Cleary PD: Linking clinical variables with health-related quality of life. A conceptual model of patient outcomes. JAMA. 1995 Jan 4; 273(1):59–65.

[4] Valderas JM, Alonso J: Patient reported outcome measures: a model-based classification system for research and clinical practice. Quality of Life Research 2008; 17(9):1125–1135.

[5] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Allgemeine Methoden. Version 5.0 vom 10.07.2017. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html (letzter Abruf: 23.05.2018).

[6] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Verfahrensordnung vom 17.11.2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1554/VerfO_2017-11-17_iK-2018-04-12.pdf (letzter Abruf: 23.05.2018).

[7] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cabozantinib (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom), Wortprotokoll der mündlichen Anhörung. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-323/2018-02-19_Wortprotokoll_Cabozantinib_D-317.pdf (letzter Abruf: 23.05.2018).

[8] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cabozantinib (Neubewertung nach Fristablauf). Tragende Gründe zum Beschluss vom 5. April 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4917/2018-04-05_AM-RL-XII_Cabozantinib_D-317_TrG.pdf (letzter Abruf: 23.05.2018).

[9] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tivozanib. Tragende Gründe zum Beschluss vom 19. April 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4941/2018-04-19_AM-RL-XII_Tivozanib_D-323_TrG.pdf (letzter Abruf: 23.05.2018).

[10] Borchert K, Altevers J, Braun S, Mittendorf T et al.: The value of patient reported outcomes in German AMNOG dossiers. Poster präsentiert beim ISPOR, Wien 2017; 29.10.–2.11.2016.

[11] Joeris A: Neue Wege in der Erhebung von Patient Reported Outcomes. Orthopädie und Unfallchirurgie – Mitteilungen und Nachrichten 2016; 05(02):138–139.

[12] European Medicines Agency (EMA): Reflection Paper on the use of patient reported outcome 4 (PRO) measures in oncology studies. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/06/WC500168852.pdf (letzter Abruf: 23.05.2018).

[13] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brodalumab. Tragende Gründe zum Beschluss vom 1. März 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4854/2018-03-01_AM-RL-XII_Brodalumab_D-309_TrG.pdf (letzter Abruf: 23.05.2018).

[14] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Carfilzomib (erneute Nutzenbewertung, Überschreitung 50-Mio.-€-Grenze). Tragende Gründe zum Beschluss vom 15. Februar 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4802/2018-02-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-302_TrG.pdf (letzter Abruf: 23.05.2018).

[15] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Carfilzomib (neues Anwendungsgebiet: multiples Myelom in Kombination mit Dexamethason). Tragende Gründe zum Beschluss vom 19. Januar 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4157/2017-01-19_AM-RL-XII_Carfilzomib_nAWG-Kombi-Dexamethason_D-255_TrG.pdf (letzter Abruf: 23.05.2018).

[16] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ceritinib (Neubewertung nach Fristablauf). Tragende Gründe zum Beschluss vom 16. März 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4603/2017-10-19_AM-RL-XII_Ceritinib_D-259_TrG.pdf (letzter Abruf: 23.05.2018).
[17] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ixekizumab. Tragende Gründe zum Beschluss vom 17. August 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4526/2017-08-17_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-275_TrG.pdf (letzter Abruf: 23.05.2018).
[18] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Osimertinib (Neubewertung nach Fristablauf). Tragende Gründe zum Beschluss vom 19. Oktober 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4602/2017-10-19_AM-RL-XII_Osimertinib_D-282_TrG.pdf (letzter Abruf: 23.05.2018).
[19] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie). Tragende Gründe zum Beschluss vom 3. August 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4514/2017-08-03_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D274_TrG.pdf (letzter Abruf: 23.05.2018).
[20] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sarilumab. Tragende Gründe zum Beschluss vom 15.Februar2018.Verfügbarunter:https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4803/2018-02-15_AM-RL-XII_Sarilumab_D-299_TrG.pdf (letzter Abruf: 23.05.2018).
[21] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Secukinumab (erneute Nutzenbewertung). Tragende Gründe zum Beschluss vom 17. August 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4527/2017-08-17_AM-RL-XII_Secukinumab_D-276_TrG.pdf (letzter Abruf: 23.05.2018).

## AUTOREN

Die Autoren sind Mitarbeiter von co.value mit Sitz in Berlin. co.value unterstützt Pharmaindustrie und Medizintechnikunternehmen in allen Phasen des Market Access. Kernbereiche sind Strategieberatung, Nutzendossiers und digitale Präsentationstools.

**Dr. Marc Esser** ist Arzt und Geschäftsführer von co.value. Er verfügt über langjährige Berufserfahrung in der klinischen Praxis, Gesundheitsökonomie und Pharmaindustrie. Im Market Access liegt sein Fokus auf der Strategieentwicklung.

Kontakt:
esser@covalue.de

**Dr. Juliane Schreier** ist Senior Medical Writer bei co.value und spezialisiert auf Nutzendossiers und HTA. Davor war sie als Biochemikerin an der Freien Universität Berlin und am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik tätig.

**Dr. Bastian Thaa** ist Senior Medical Writer und Market Access Consultant bei co.value. Er ist Virologe mit langjähriger Forschungstätigkeit unter anderem am Karolinska-Institut in Stockholm. Bei co.value ist er spezialisiert auf die Erstellung von Nutzendossiers.

ANZEIGE

OPIS INNOVATION.

**Technology is still powered by people.**
Clinical.net is integrated digital space where people know-how and experience create solutions.

**Clinical CRO - full-service - phase I-IV**
www.opis-europe.com - www.clinical.net
office@opiseurope.com

Clinical.net
POWERED BY OPIS

OPIS

Geeignete Endpunkte für den Nachweis eines Zusatznutzens

# Länger oder besser leben? Patientenrelevante Endpunkte in onkologischen Studien

**Zwischen den Zulassungsbehörden und dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bestehen teils unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz von Studienendpunkten. In Zulassungsstudien allgemein akzeptierte Endpunkte wie das Progressionsfreie Überleben (PFS – Progression Free Survival) werden in der frühen Nutzenbewertung nicht akzeptiert, während sekundäre Studienendpunkte wie eine Verringerung bestehender Symptome zur Anerkennung eines Zusatznutzens führen können. Der folgende Beitrag bietet einen Überblick darüber, auf welchen Endpunkten ein bestätigter Zusatznutzen onkologischer Arzneimittel beruht.**

| Dr. Manuela Bamberger, Salzburg, Österreich

## Einleitung

Bis zum 31.12.2017 wurden im Indikationsgebiet Onkologie 76 Verfahren der frühen Nutzenbewertung abgeschlossen (ohne Orphan Drugs). In 52 dieser 76 Verfahren (68 Prozent) konnte ein Zusatznutzen bestätigt werden.

Dieser bestätigte Zusatznutzen bezieht sich auf den Vergleich des bewerteten Arzneimittels zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) im Hinblick auf definierte patientenrelevante Endpunkte.

Diese Endpunkte können vier Bewertungskategorien zugeordnet werden und umfassen:

- eine Verlängerung der Lebensdauer (Mortalität),
- eine Verringerung bestehender Symptome (Morbidität),
- eine Verbesserung der Lebensqualität und
- eine Verringerung von Nebenwirkungen.

Theoretisch sind die genannten vier Bewertungskategorien gleichermaßen zum Nachweis eines Zusatznutzens geeignet. Praktisch werden jedoch nicht alle Studienendpunkte als patientenrelevant akzeptiert oder es werden spezielle Anforderungen an ihre Operationalisierung gestellt.

Vorteile des zu bewertenden Arzneimittels in den Bereichen Symptomatik, Lebensqualität und Nebenwirkungen führen daher seltener zur Anerkennung eines Zusatznutzens als eine lebensverlängernde Wirkung: Während in 39 von 52 Verfahren mit bestätigtem Zusatznutzen eine Lebensverlängerung (mit)entscheidend für die Anerkennung eines Zusatznutzens war, spielten eine Verbesserung der Symptomatik (24 Verfahren) und eine Vermeidung von Nebenwirkungen (18 Verfahren) eine vergleichsweise untergeordnete Rolle. In lediglich 15 Verfahren wurde ein Zusatznutzen in der Kategorie Lebensqualität bestätigt (Abbildung 1).

## Stellenwert einer Lebensverlängerung

In 39 Verfahren wurde der Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels wegen einer Verlängerung der Lebensdauer der Patienten anerkannt. Davon beruht das positive Bewertungsergebnis in 20 Verfahren ausschließlich auf

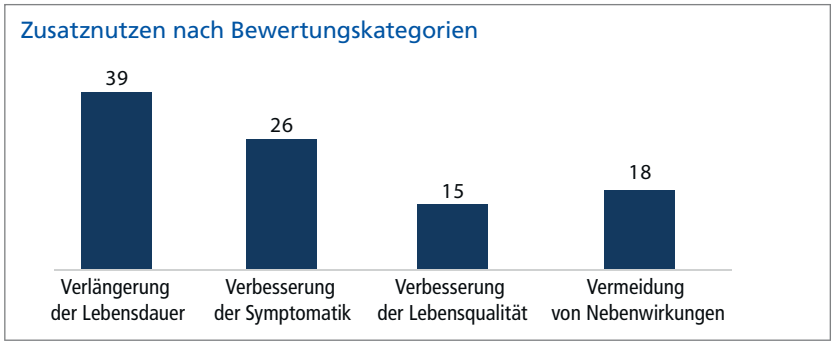



Abbildung 1: Auswertung von 52 Nutzenbewertungsverfahren onkologischer Arzneimittel mit bestätigtem Zusatznutzen (Stand: abgeschlossene Verfahren zum 31.12.2017 ohne Orphan Drugs), Mehrfachnennungen enthalten.

einer Lebensverlängerung. Das entspricht einem Anteil von 38 Prozent der Verfahren, in denen ein Zusatznutzen anerkannt wurde.

Hierbei ist zu beachten, dass der G-BA bereits mehrfach den Zusatznutzen eines Arzneimittels nicht bestätigte, wenn das Ausmaß der Lebensverlängerung in Relation zu möglichen Nebenwirkungen als zu gering beurteilt wurde. Ein Zusatznutzen „nur" auf der Grundlage von Mortalitätsdaten lässt sich daher dahingehend interpretieren, dass der Gewinn an Lebenszeit klinisch relevant ist und der G-BA das Verhältnis von Nutzen und Nebenwirkungen des Arzneimittels positiv wertet.

In 19 Verfahren wurde zusätzlich zur Lebensverlängerung ein Zusatznutzen in den Kategorien Morbidität, Lebensqualität und/oder Nebenwirkungen nachgewiesen.

In 13 von 52 Verfahren (25 Prozent) wurde ein Zusatznutzen sogar ausschließlich wegen positiver Auswirkungen auf Symptomatik und Lebensqualität und/oder wegen einer besseren Verträglichkeit bestätigt, ohne dass eine Lebensverlängerung nachgewiesen werden konnte (z. B. bei Verzerrung der Studienergebnisse durch Cross-Over).

Zusammengenommen ergeben sich 32 Verfahren, in denen eine Verbesserung von Symptomatik und Lebensqualität und/oder eine Verringerung von Nebenwirkungen zumindest mitbegründend für den Nachweis eines Zusatznutzens waren. Das entspricht einem Anteil von 62 Prozent der Verfahren mit bestätigtem Zusatznutzen (Abbildung 2).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass ein Zusatznut-

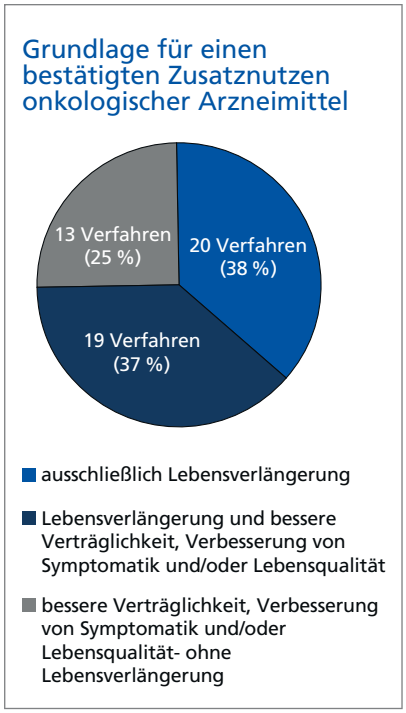



Abbildung 2: In zusammengenommen 39 Verfahren (75 % der ausgewerteten Verfahren mit bestätigtem Zusatznutzen) war eine Lebensverlängerung (mit)begründend für das positive Bewertungsergebnis. Eine Verbesserung der Symptomatik und/ oder der Lebensqualität sowie eine bessere Verträglichkeit waren in insgesamt 32 Verfahren (62 %) (mit)ausschlaggebend für den Nachweis eines Zusatznutzens.

ANZEIGE

centrial
Kooperationspartner des Universitätsklinikums Tübingen

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 Studienassistenz (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.centrial.de

Medical Valley Hechingen

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Bewertbare Lebensqualitätsdaten vorgelegt | 63 | Zusatznutzen bestätigt | 15 | | | | |
| | | Zusatznutzen nicht belegt | 48 | Ergebnisse nicht signifikant | 9 | | |
| | | | | geringe Rücklaufquoten | 7 | | |
| | | | | sonstige Gründe (z. B. fehlende Subgruppenanalysen) | 7 | | |
| | | | | Daten der Kategorie „Morbidität“ zugeordnet | 6 | | |
| | | | | Daten nicht bewertet | 19 | keine direkte Vergleichsstudie zur ZVT verfügbar | 10 |
| | | | | | | Fragebogen oder Responsekriterium nicht akzeptiert | 5 |
| | | | | | | keine Begründung* | 3 |
| | | | | | | Dossier unvollständig | 1 |
| Lebensqualität nicht erhoben, Daten nicht zur Nutzenbewertung geeignet oder von geringer Aussagekraft | 13 | | | | | | |
| Verfahren gesamt | 76 | | | | | | |

*In drei Verfahren zum Wirkstoff Idelasib wurden Lebensqualitätsdaten nicht in den Tragenden Gründen zu den Beschlüssen des G-BA erwähnt [5][7][8]. Der Grund dafür ist unklar, da laut den schriftlichen Stellungnahmen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie validierte Fragebögen verwendet wurden, die Rücklaufquoten hoch und die Verbesserungen signifikant waren [9] [10] [11].

Tabelle 1: In 63 von 76 ausgewerteten Nutzenbewertungsverfahren onkologischer Arzneimittel wurden Lebensqualitätsdaten vorgelegt, diese führten jedoch nur in 15 Verfahren zur Bestätigung eines Zusatznutzens. In der Tabelle wird aufgeschlüsselt, warum der Nachweis eines Zusatznutzens auf der Basis von Lebensqualitätsdaten nicht gelang.

zen in der Kategorie Mortalität häufiger nachgewiesen wurde als in den anderen Bewertungskategorien. Die guten Ergebnisse onkologischer Arzneimittel in der frühen Nutzenbewertung beruhen dennoch nicht ausschließlich auf einer lebensverlängernden Wirkung. 62 Prozent der onkologischen Arzneimittel mit bestätigtem Zusatznutzen sind im Vergleich zur ZVT auch besser verträglich und/oder verbessern die Symptomatik und Lebensqualität der Patienten.

## Stellenwert einer verbesserten Lebensqualität

In 15 Verfahren im Indikationsgebiet Onkologie konnte ein Zusatznutzen in der Kategorie „Lebensqualität“ anerkannt werden. Die Datengrundlage dafür war in 13 Verfahren der onkologiespezifische Fragebogen EORTC QLQ-C30, in zwei Verfahren ein indikationsspezifischer FACT-Fragebogen.

In Bezug auf Lebensqualität ist positiv hervorzuheben, dass in 83 Prozent der ausgewerteten Nutzenbewertungsverfahren (abgeschlossene Verfahren bis zum 31.12.2017) Lebensqualitätsdaten zur Bewertung vorgelegt wurden. In lediglich 13 Verfahren (17 Prozent) wurde entweder die Lebensqualität nicht im Rahmen der Zulassungsstudie erhoben, oder die Daten waren nicht für die frühe Nutzenbewertung verwertbar (z. B. Patientenpräferenzstudien oder geringe Datenqualität). Der oft geäußerte Vorwurf, Lebensqualitätsdaten würden zu selten erhoben, trifft somit auf onkologische Arzneimittel nicht zu.

Ebenso positiv ist, dass der G-BA Lebensqualitätsdaten zunehmend eine höhere Bedeutung beimisst, was sich auch in der Bewertungspraxis niederschlägt.

So wurden in älteren Nutzenbewertungsverfahren Daten aus dem Fragebogen EQ-5D mit unterschiedlichen Begründungen nicht in die Bewertung einbezogen. In jüngerer Vergangenheit werden diese Daten der Kategorie „Morbidität“ zugerechnet und dort bewertet. Ein Zusatznutzen auf Basis des EQ-5D konnte in zwei Verfahren gezeigt werden (Endpunkt: Besserung des Gesundheitszustands).

Darüber hinaus wurden in einem Verfahren Lebensqualitätsdaten einer Bewertung unterzogen, obwohl die Rücklaufquoten der Fragebögen unter der geforderten Grenze lagen. Ein Zusatznutzen in der Kate-

| Endpunkt | Verfahren | Kommentar |
|---|---|---|
| Besserung der Symptomatik | 16 | Fragebögen:<br>EORTC QLQ-C30<br>EORTC QLQ-LC13<br>LCSS<br>FKSI-DRS |
| Besserung des Gesundheitszustandes | 3 | Fragebögen:<br>Visuelle Analogskala des EQ-5D<br>Patient Global Impressions of Change-Skala |
| Beeinflussung von Schmerzen<br>(Änderung der Schmerzintensität,<br>Zeit bis zur Schmerzprogression,<br>Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie) | 3 | Fragebögen:<br>BPI-SF<br>FACT-P |
| Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation | 3 | |
| Reduktion des Milzvolumens, verbunden mit einer Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome | 1 | |
| Hämatokritkontrolle,<br>fehlende Indikation für eine Phlebotomie | 1 | im bewerteten Indikationsgebiet als patientenrelevant eingeordnet |
| Progressionsfreies Überleben | 1 | Beurteilung der vorgelegten Studien und Endpunkte durch medizinische Sachgründe gerechtfertigt |
| Objektive Ansprechrate, Remission | 3 | |

Tabelle 2: Endpunkte, die zur Bestätigung eines Zusatznutzens in der Kategorie „Morbidität“ geführt haben (Mehrfachnennungen enthalten).

gorie Lebensqualität konnte auf Grundlage dieser Daten bestätigt werden [1].

Dass ein Zusatznutzen in der Kategorie Lebensqualität dennoch nur vergleichsweise selten nachgewiesen werden konnte, liegt zum einen an methodischen Herausforderungen, geeignete Daten zu erheben. So waren beispielsweise in sieben Nutzenbewertungsverfahren die Rücklaufquoten der Fragebögen zu gering, um die Daten zur Bewertung heranziehen zu können (Tabelle 1).

Zum anderen ist die frühe Nutzenbewertung in Deutschland nicht darauf ausgelegt, den Nutzen eines Arzneimittels zu prüfen, sondern einen Vergleich zur ZVT zu ziehen (Zusatznutzen). Wenn Vergleichsdaten zur ZVT fehlen oder nur in Form eines indirekten Studienvergleichs vorliegen, erfolgt aus formalen Gründen in aller Regel keine Prüfung der vorgelegten Lebensqualitätsdaten.

Eine fehlende Vergleichsstudie zur ZVT war in zehn Verfahren der Grund dafür, dass vorgelegte Lebensqualitätsdaten keiner inhaltlichen Bewertung unterzogen wurden. Insgesamt erfolgte in 19 Verfahren keine inhaltliche Auseinandersetzung mit den vorgelegten Lebensqualitätsdaten; das entspricht einem Anteil von 30 Prozent der Verfahren, in denen bewertbare Lebensqualitätsdaten vorgelegt wurden (Tabelle 1).

## Subjektive Morbiditätsendpunkte

Direkt vom Patienten berichtete, über Fragebögen erhobene Daten sind für die frühe Nutzenbewertung von hoher Bedeutung. Dabei ist auffällig, dass für verschiedene Indikationen „typische“ Endpunkte zur Bestätigung eines Zusatznutzens geführt haben.

Eine Besserung von Schmerzen konnte für die Indikationen Prostata- und Schilddrüsenkarzinom gezeigt werden.

Eine Besserung der Symptomatik wurde in 16 Verfahren bestätigt. Zehn davon betreffen das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC – Non-Small-Cell Lung Carcinoma). Drei Verfahren betreffen das Melanom, je ein Verfahren eine Polycythaemia vera, das Liposarkom und das Nierenzellkarzinom.

Eine Besserung des Gesundheitszustands wurde in drei Verfahren gezeigt, davon zwei Verfahren zu NSCLC und eines zu Polycythaemia vera.

Insgesamt zeigen sich große indikationsspezifische Unterschiede beim Nachweis eines Zusatznutzens über Patientenfragebögen.

Während z. B. beim Lungenkarzinom wegen der typischen Symptomatik „gute Chancen“ bestehen, einen Zusatznutzen auf der Grundlage von Morbiditätsparametern nachweisen zu können, ist ein solcher Nachweis in anderen Indikationen bisher nicht gelungen (z. B. Mammakarzinom, Leukämien und Lymphome).

Eine besondere Problematik ergibt sich, wenn nicht alle Patienten zu Studienbeginn Symptome aufweisen. Ein Rückgang

| Endpunkt | Ablehnungsgrund |
|---|---|
| ECOG-Performance Status (Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit, Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands) | Nicht ausreichend valide, Therapieeffekte zu erfassen und zu bewerten.<br>Unspezifische Skala ohne definierte Fragen.<br>Erhebung nicht direkt durch den Patienten, sondern durch den Prüfarzt. |
| Thromboembolische Ereignisse | keine signifikanten Unterschiede |
| Transformation der Erkrankung (Übergang in eine akute Leukämie oder Myelofibrose) | keine signifikanten Unterschiede |
| Rezidive (Rezidivraten, krankheitsfreies Überleben) | In einem Verfahren zum Mammakarzinom als patientenrelevant erachtet, da Rezidive ein Versagen des primären Therapieansatzes anzeigen (kurativer Therapieansatz) [12].<br>Ein Zusatznutzen wurde nicht abgeleitet, weil die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nicht signifikant waren (es wurde nur eine Teilpopulation aus der Zulassungsstudie bewertet). |
| Pathologische Komplettremission | Primärer Studienendpunkt.<br>Als Surrogat unklarer Validität erachtet. |
| Brusterhaltende Operationen | Aus der Formulierung in den Tragenden Gründen geht nicht eindeutig hervor, ob der Endpunkt als patientenrelevant angesehen wird [12].<br>Ein Zusatznutzen wurde nicht abgeleitet, weil die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen nicht signifikant waren (es wurde nur eine Teilpopulation aus der Zulassungsstudie bewertet). |
| ZNS-Ansprechrate, Zeit bis zum ZNS-Progress | Eine präventive Vermeidung von Hirnmetastasen wird als patientenrelevant eingeordnet.<br>Ein präventiver Effekt ließe sich nur bei Patienten beurteilen, die zu Studienbeginn keine Hirnmetastasen aufweisen. In die Zulassungsstudie wurden jedoch größtenteils Patienten eingeschlossen, die bereits zu Studienbeginn Metastasen hatten. |
| Zeit bis zum Beginn einer nachfolgenden Chemotherapie | Es liegen keine verwertbaren Daten vor, bei wie vielen Patienten der Beginn einer Chemotherapie aufgrund einer „patientenrelevanten symptomatischen Krankheitsprogression“ erfolgte und bei wie vielen aufgrund „nicht unmittelbar patientenrelevanter Ereignisse“ wie einer radiografischen Progression [13].<br>Die Entscheidung zum Beginn einer Chemotherapie wurde patientenindividuell getroffen und nicht aufgrund prospektiv festgelegter Kriterien [13].<br>Die Kriterien für einen Therapiewechsel wurden prospektiv festgelegt, es liegt jedoch keine formale Validierung als Surrogatparameter für das Auftreten von Nebenwirkungen oder eine Verschlechterung der Lebensqualität vor [6].<br>Der Endpunkt wird für Frauen, die bisher nur mit einer endokrinen Therapie behandelt wurden, als relevant eingestuft. Aus der Formulierung in den tragenden Gründen geht nicht hervor, ob eine weitere Chemotherapie für Frauen, die bereits eine Chemotherapie erhalten haben, ebenfalls als patientenrelevant betrachtet wird [14].<br>In der Zulassungsstudie hatte rund ein Drittel der Patientinnen bereits eine Chemotherapie erhalten. Der Endpunkt gibt daher zwar die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie an, aber nicht die Zeit bis zur erstmaligen Chemotherapie. Der Übergang von einer endokrinen zu einer Chemotherapie wird daher nicht adäquat durch den Endpunkt abgebildet [14].<br>Methodische Limitationen: Endpunkt wurde post-hoc definiert, (endokrine) Postprogressionstherapien vor Einleitung einer Chemotherapie wurden nicht beschrieben, Informationen über Behandlungsentscheidung für oder gegen Chemotherapie fehlen, Auswertung wurde ohne Berücksichtigung der Mortalität durchgeführt [14]. |

Tabelle 3: In den Tragenden Gründen zu den Beschlüssen des G-BA erwähnte Morbiditätsendpunkte ohne Nachweis eines Zusatznutzens.

von Symptomen ist bei asymptomatischen Patienten nicht messbar.

Bei diesen Patienten könnte die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Symptomen erhoben werden, doch muss dabei bedacht werden, dass besonders wirksame Therapien ein Auftreten von Symptomen dauerhaft verhindern könnten. Ein Zusatznutzen wäre in diesem Fall nicht nachweisbar, da keine Veränderung von Symptomen dokumentiert werden kann.

Bei anderen Tumorarten können sich Symptome von Patient zu Patient stärker unterscheiden, sodass es schwierig ist, Effekte auf ein einzelnes Symptom mit einer ausreichenden statistischen Sicherheit zu erfassen.

In diesen Indikationen kann eine Verwendung der Patients Global Impressions of Change-

Skala (PGI-C) in Betracht gezogen werden, um Änderungen des allgemeinen Gesundheitszustandes zu dokumentieren. Die Skala bezieht sich auf die vom Patienten erlebte Veränderung seiner individuellen Symptomatik und wurde in einem Verfahren zur Ableitung eines Zusatznutzens akzeptiert [2]. Weitere Verfahren, in denen Daten der PGI-C im Dossier vorgelegt wurden, konnten nicht identifiziert werden. Die Erfahrungen mit diesem Instrument sind daher zu limitiert, um Aussagen zur generellen Akzeptanz durch den G-BA treffen zu können.

Eine Definition indikationsspezifischer patientenrelevanter Endpunkte, etwa Remissionsraten, könnte in Indikationen mit gering ausgeprägter oder variabler Symptomatik sinnvoll sein, um auch in diesen Indikationen den patientenrelevanten Nutzen eines Arzneimittels umfassend beurteilen zu können.

## Objektivierbare Morbiditätsendpunkte

Die Anzahl an objektiv erhebbaren Parametern, die zum Nachweis eines Zusatznutzens in der Kategorie „Morbidität" akzeptiert wurden, ist überschaubar.

In drei Verfahren zum Prostatakarzinom wurde eine Verlängerung der Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

In einem Verfahren zu Polycythaemia vera wurde der Endpunkt „Hämatokritkontrolle" als patientenrelevant eingeordnet. Eine Reduktion des Milzvolumens und einem damit verbundenen Symptomrückgang wurde ebenfalls zum Nachweis eines Zusatznutzens akzeptiert. Die Abnahme beeinträchtigender Krankheitssymptome wurde durch einen indikationsspezifischen Fragebogen gezeigt [2].

Ansonsten werden allgemein anerkannte Endpunkte wie das Progressionsfreie Überleben (PFS), Rezidivraten oder die Objektive Ansprechrate (ORR – Objective Response Rate) prinzipiell nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Ausnahmen wurden in zwei Verfahren zum Wirkstoff Vismodegib gemacht – einem Arzneimittel zur Behandlung des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms. Da es sich dabei um einen Tumor im Gesichtsbereich handelt, der zu Ulzerationen neigt, wurde in dieser Indikation ein Rückgang des Tumors als patientenrelevant gewertet [3][4].

In einem Verfahren zum Wirkstoff Idelasib zur Behandlung der chronischen lymphatischen B-Zell Leukämie referenziert der G-BA in seiner Bewertung auf den European Public Assessment Report (EPAR) der European Medicines Agency (EMA) und beschreibt, dass eine Subgruppenanalyse für Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation für die Endpunkte PFS und ORR „deutliche Effekte [zeigt], die bei diesen als Hochrisikopatienten eingestuften Studienteilnehmern vom G-BA als besonders versorgungsrelevant erachtet werden." Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss des G-BA enthalten keine weiteren Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten, weshalb die Bestätigung eines Zusatznutzens auf PFS und ORR beruhen dürfte [5].

Aus diesen medizinisch begründbaren Ausnahmen lässt sich keine allgemeine Akzeptanz der Endpunkte PFS und ORR ableiten.

## Ungeeignete Morbiditätsendpunkte zum Nachweis eines Zusatznutzens

Die Endpunkte, auf deren Basis ein Zusatznutzen in der Kategorie „Morbidität" anerkannt

ANZEIGE

wurde, sind in Tabelle 2 vollständig aufgezählt. Alle anderen Morbiditätsendpunkte führten bisher nicht zur Bestätigung eines Zusatznutzens.

In Tabelle 3 sind die Endpunkte gelistet, die in den Tragenden Gründen zu den Beschlüssen des G-BA erwähnt werden, jedoch nicht zur Anerkennung eines Zusatznutzens geführt haben.

Als Begründung für die Ablehnung dieser Endpunkte wurden vom G-BA teils methodische Kritikpunkte vorgebracht. Beispielsweise wurde für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer nachfolgenden Chemotherapie" beanstandet, dass die Gründe für einen Behandlungswechsel nicht im Protokoll definiert oder unzureichend dokumentiert wurden. Diese Mängel könnten durch Änderungen in der Studienplanung behoben werden.

Allerdings wurde bei Studien, in denen die Kriterien für den Wechsel zu einer Folgetherapie im Protokoll präspezifiziert wurden, der Endpunkt dennoch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Als Begründung wurde zum Beispiel angegeben, dass der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie" nicht als Surrogatparameter für das Auftreten von Nebenwirkungen oder eine Verschlechterung der Lebensqualität validiert ist [6].

Insofern bleibt es fraglich, ob der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer nachfolgenden Chemotherapie" bei einer adäquaten Operationalisierung zum Nachweis eines Zusatznutzens akzeptiert würde.

## Fazit

Die Erfolgsquote onkologischer Arzneimittel in der frühen Nutzenbewertung ist deutlich höher als in anderen Indikationsgebieten.

Dennoch sollen die vergleichsweise guten Bewertungsergebnisse nicht darüber hinwegtäuschen, dass die Kriterien zur Beurteilung des patientenrelevanten Nutzens derzeit sehr eng ausgelegt sind. In onkologischen Indikationen mit einer langen Lebensdauer der Patienten und einer nur gering ausgeprägten oder variablen Symptomatik ist ein Zusatznutzen kaum zu belegen.

Insbesondere vor dem Hintergrund, dass der zulassungsrelevante Endpunkt PFS in Deutschland nicht als patientenrelevanter Endpunkt in der frühen Nutzenbewertung eingeordnet wird, ist eine ernsthafte Diskussion über mögliche alternative Endpunkte und die Anforderungen an ihre Operationalisierung dringend erforderlich. |

### Quellen


[1] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Eribulin (neues Anwendungsgebiet) [online]. 01.12.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4074/2016-12-01_AM-RL-XII_Eribulin_nAWG_D-234_TrG.pdf (letzter Zugriff: 06.05.2018).

[2] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ruxolitinib (neues Anwendungsgebiet) [online]. 15.10.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3397/2015-10-15_AM-RL-XII_Ruxolitinib-nAWG_2015-04-15-D-161_TrG.pdf (letzter Zugriff: 06.05.2018).

[3] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vismodegib [online]. 06.02.2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2671/2014-02-06_AM-RL-XII_Vismodegib_2013-08-15-D-069_TrG.pdf (letzter Zugriff: 06.05.2018).

[4] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vismodegib [online]. 04.08.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3921/2016-08-04_AM-RL-XII_Vismodegib_D-213_TrG.pdf (letzter Zugriff: 06.05.2018).

[5] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Idelasib (chronische lymphatische Leukämie; neues Anwendungsgebiet: in Kombination mit Ofatumumab) [online]. 16.03.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4250/2017-03-16_AM-RL-XII_Idelalisib_nAWG_Kombination-Ofatumumab_D-256_TrG.pdf (letzter Zugriff: 06.05.2018).

[6] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet) [online]. 18.06.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3251/2015-06-18_AM-RL-XII_Enzalutamid_nAWG_2015-01-01-D-146_TrG.pdf (letzter Zugriff: 06.05.2018).

[7] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Idelasib [online]. 19.03.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3157/2015-03-19_AM-RL-XII_Idelalisib_2014-10-01-D-135_TrG.pdf (letzter Zugriff: 06.05.2018).

[8] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Idelasib [online]. 15.09.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3973/2016-09-15_AM-RL-XII_Idelalisib_D-222_TrG.pdf (letzter Zugriff: 06.05.2018).

[9] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Idelasib [online]. 23.01.2015. URL: https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/idelalisib/idelalisib-dgho-stellungnahme-20150123.pdf (letzter Zugriff: 06.05.2018).

[10] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Idelasib

(erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf) [online]. 22.07.2016. URL: https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/idelalisib/idelalisib-erneute-nutzenbewertung-dgho-stellungnahme-20160722.pdf (letzter Zugriff: 06.05.2018).
[11] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Idelalisib (neues Anwendungsgebiet, neuer Kombinationspartner) [online]. 23.01.2017. URL: https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/idelalisib/idelalisib-neues-anwendungsgebiet-neuer-kombinationspartner-dgho-stellungnahme-20170123.pdf (letzter Zugriff: 06.05.2018).
[12] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet) [online]. 18.02.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3610/2016-02-18_AM-TL-XII_Pertuzumab-nAWG_2015-09-01-D-177_TrG.pdf (letzter Zugriff: 06.05.2018).
[13] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V – Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) [online]. 04.07.2013. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2396/2013-07-04_AM-RL-XII_Abirateronacetat-neuesAWG_TrG.pdf (letzter Zugriff: 06.05.2018).
[14] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Palbociclib [online]. 18.05.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_TrG.pdf (letzter Zugriff: 06.05.2018).

## AUTORIN

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

Kontakt
mbamberger@posteo.de

ANZEIGE

**ANFOMED**
Gesellschaft für angewandte Forschung in der Medizin mbH
Röttenbacher Straße 17, D-91096 Möhrendorf

Tel.-Nr.: +49 (0)9133/7762-0
E-Mail: info@anfomed.de
www.anfomed.de

"We strongly summon constructive discussions of all stakeholders in order to achieve a further harmonisation between the G-BA and the EMA in order to ensure optimal patients access to innovative medicine"

# AMNOG meets EMA— Methodological Areas of Debate from an Industry Point of View

**Die zwei Teile dieses Beitrags befassen sich mit methodischen Herausforderungen bei der Bewertung des Zusatznutzens gemäß AMNOG. Dazu wurden im ersten Teil (pharmazeutische medizin 2018 | Jahrgang 20 | Heft 1 | März) die Themen zweckmäßige Vergleichstherapie, Fokussierung auf randomisierte kontrollierte Studien und auf patientenrelevante Endpunkte beleuchtet. Der nachfolgende zweite Teil beschäftigt sich damit, dass für die Bewertung des Zusatznutzens oft nur Teilpopulationen von Zulassungsstudien berücksichtigt werden. Insgesamt bedarf es weiterer Forschungsarbeit, um die verschiedenen methodischen Herausforderungen anzugehen. Ebenfalls ist regelmäßig ein früher Austausch zwischen regulatorischen und HTA-Gremien („parallel advice") sowie mit Medizinern und Patientengruppen notwendig, um Endpunkte und Studiendesign hinsichtlich regulatorischen und HTA-Bedürfnissen anzupassen.**

| Friedhelm Leverkus[a]*, Johanna Gillhaus[a], Dr. Dietrich Knoerzer[b], Dr. Katrin Kupas[c], Dr. Claudia Nicolay[d], PD Dr. Michael Hennig[e]

# TEIL 2

## Evidence-based on subpopulations and subgroups

© CnOPhoto/Shutterstock.com

### Differentiation

In the early benefit assessment according to AMNOG it is quite common that different subpopulations of the original indication population (slicing) are considered rather than the indication population as a whole. The term slicing is used for a split of an indication, resulting in the necessity to define two or more separate subpopulations of interest in the early benefit assessment. This is mainly based on medical reasoning (e.g. treatment guidelines) and is not related to the study results. The term subgroup is used for a split of the clinical trial population based on different observed effects of potential effect modifiers (e.g. sex, age group, race) to examine the consistency of an observed effect in these specific groups of the study population. It is thus related to the knowledge of the study results. This is analogous to the definition used by the EMA [1].

The differentiation of subpopulations and subgroups is a regular aspect in the German HTA process. The conduction of subgroup analyses is required for all patient-relevant endpoints. In case of slicing,

[a]Pfizer Deutschland GmbH, Berlin, Germany, [b]Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Germany, [c]Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Munich, Germany, [d]Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg, Germany, [e]GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Munich, Germany *Corresponding Author: Friedhelm Leverkus, Director Health Technology Assessment & Outcomes Research, Pfizer Deutschland GmbH, Linkstraße 10, 10785 Berlin; Friedhelm.Leverkus@Pfizer.com

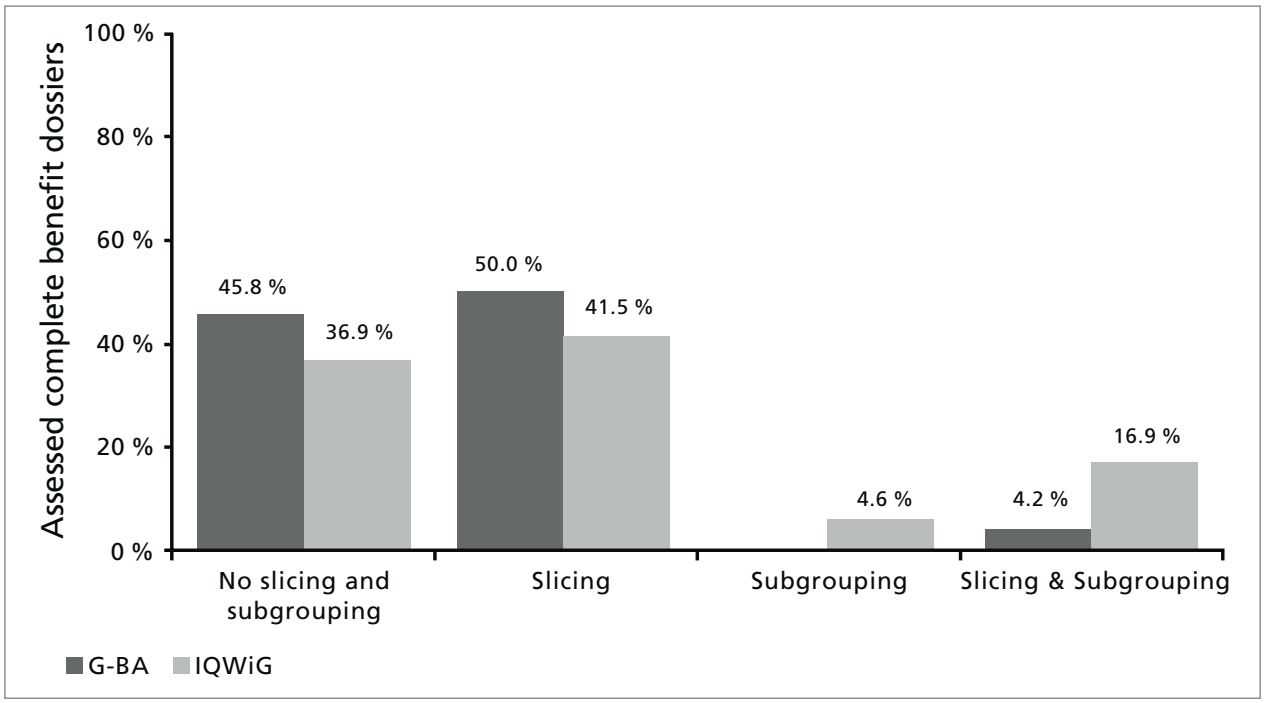



Figure 1: Percentage of complete dossiers with slicing, subgrouping or slicing & subgrouping in the early benefit assessment by the G-BA and IQWiG. In total the G-BA assessed 72 and IQWiG 65 complete benefit dossiers (Status: 10.09.2014).
Slicing: Separate assessments of the added benefit for different subpopulations; Subgrouping: Separate assessments of the added benefit for subgroups due to different benefit-risk profile of subgroups; Slicing & Subgrouping: Separate assessments of the added benefit for a subgroup of a subpopulation due to a different benefit-risk profile. Data are derived from [2].

these subgroup analyses have to be carried out within each subpopulation. The deduction of an added benefit to subpopulations is relatively common in the early benefit assessment in Germany. According to data published by Rasch and Dintsios (2015) [2], in 50 % of the submitted benefit dossiers the G-BA assessed the added benefit separately for different defined subpopulations of the original indication population. In 21.5 % of the dossiers assessed by IQWiG, it deducted an added benefit to only a subgroup or a subgroup of a subpopulation defined beforehand by the G-BA. In contrast, the G-BA usually does not account for different added benefits between subgroups which were detected by interaction tests. Solely in about 4 % of the dossiers the G-BA deducted an added benefit to the subgroup of a subpopulation of the original indication population (Figure 1).

Assessing the added benefit separately for different subpopulations and/or subgroups brings up some challenges. A direct consequence of slicing and subgrouping is a loss of power for all tests in the subpopulations or subgroups. The loss of power will become even more prominent, if the assessment is performed for endpoints for which the study was not powered—this applies for all non-primary endpoints included in the assessment. In early benefit assessments in which the primary endpoint is not considered patient-relevant by IQWiG and the G-BA, the assessment is solely based on endpoints, for which the study was not powered. In these cases a two-step loss of power is the consequence.

However, even if the tests on treatment effect remain significant, this approach is problematic considering that a reduced sample size will result in wider confidence intervals. IQWiG bases its recommendation of the assessment of the added benefit on the limits of the confidence interval of the effect measure. The G-BA often follows this recommendation in the decision-making. However, a widening of the confidence interval will lead to a quantitative reduction of the effect and may thus lead to an underestimation of the added benefit. A smaller sample size in the subpopulations or subgroups also bares the risk of chance findings or more extreme results compared to the complete sample. This increases the risk for an over-interpretation of all subsequent analyses, e.g. subgroup analyses within each subpopulation.

There are three scenarios leading to a situation, where the pivotal study is not sufficient as evidence basis for the complete indication statement (Figure 2).

**Slicing**

**Scenario I**

In the first scenario the study population is wider than the population definition in the indication statement. Here, two cases can be distinguished:

Case A: In the first case only few patients of the study population (<20 %) are outside the indication population. In this case, IQWiG accepts to interpret the study population as a whole without loss of statistical power and without

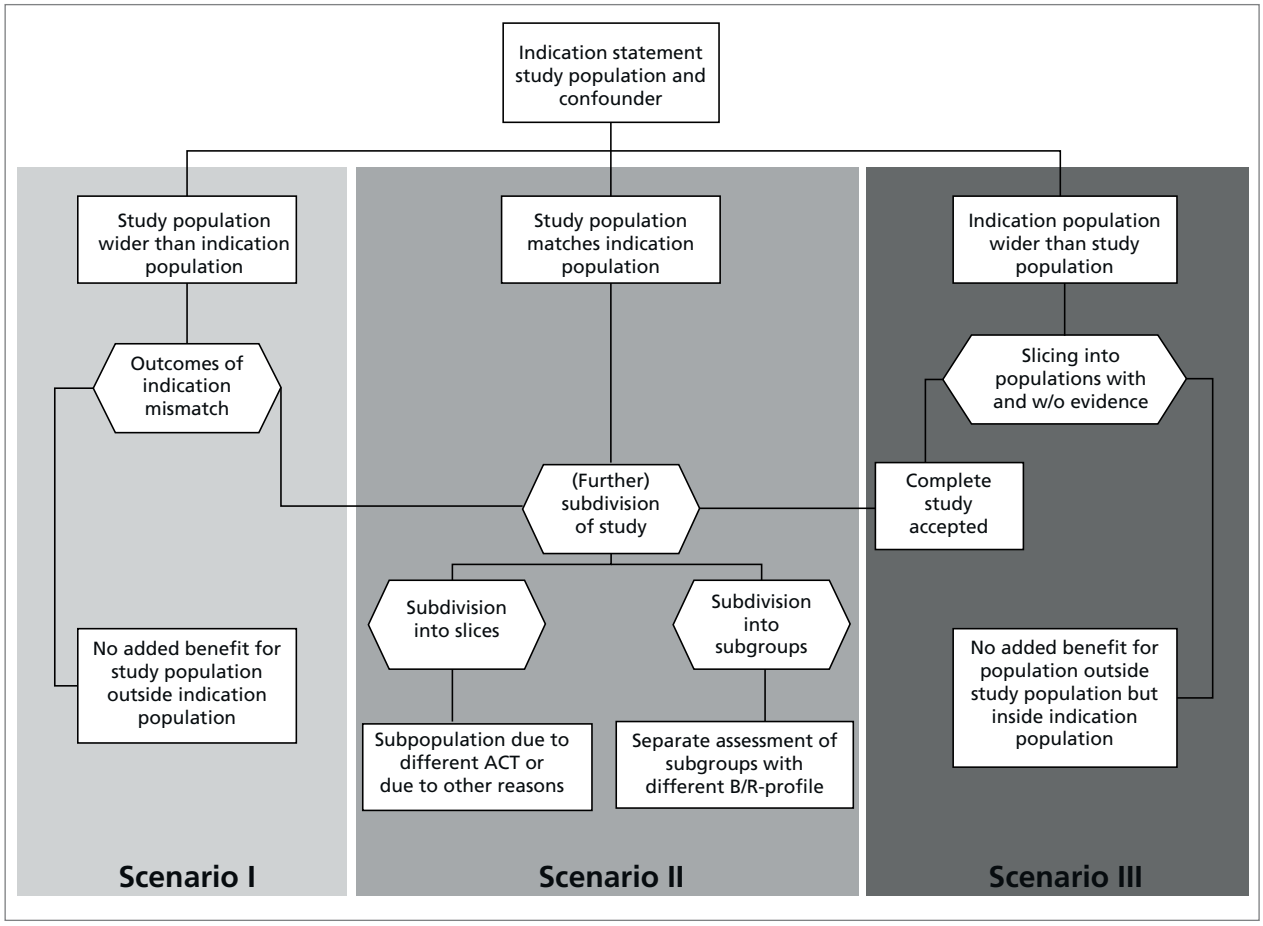



Figure 2: Consequences of mismatches of indication population and study population, and other reasons for subpopulations. In the HTA process, slicing can be done independently of the knowledge of the study data, but based on the indication statement, guidelines and medical reasoning. In contrast, the determination of separate subgroups is usually done when the results of the studie(s) are available. Abbreviations: ACT: Appropriate Comparative Therapy; B/R: Benefit-Risk; HTA: Health Technology Assessment; w/o: without.

need of further demonstration of the similarity.

Case B: In the second case a larger proportion (>20 %) of the study population is not inside the indication population. In this case separate analyses, including separate subgroup analyses, solely based on the part of the population of interest have to be performed.

It should be noted that for all slices the subgroups have to be presented, which may lead to rather small sample sizes.

**Scenario II**

In the more common second scenario the study population matches the population definition of the indication statement. Nevertheless, slicing or subgrouping or both may occur.

Case A (Subpopulations): Slicing is usually done by the G-BA and is driven by a different view from the G-BA to the regulatory agencies on the heterogeneity of the indication and/or the ACT. There are two main reasons due to which the G-BA slices an indication population:

i. The G-BA slices the indication population due to different disease stages/sites for the subpopulations, mostly if there are different treatment options.

ii. The G-BA subdivides the population due to other reasons such as pre-medication or other therapeutical aspects, mostly if there are different treatment options.

In both cases, separate analyses have to be performed for each subpopulation.

Case B: Subdivision into subgroups is usually done by IQWiG and is mainly driven by a different view from IQWiG to the regulatory agencies on confounders within an apparently homogenous population.

**Scenario III**

In the last scenario, the population of the indication statement is broader than the study population, which is completely covered by the indication statement. The added benefit is only assessed for the part of the indication statement that is covered by the study population. As a consequence, evidence for the population outside the study population is missing and no assessment is conducted for patients in the part of the indication without data. The population of the indication statement covered by the study population can either be regarded as a whole or be sliced as described in Scenario II.

The regulators are sometimes willing to extrapolate from the study population to a larger popu-

lation, which may be based on the whole body of evidence (additional information beyond the pivotal study). This is not done by the G-BA and IQWiG, as they exclusively rely on evidence of the highest available level, i.e. the pivotal study/studies as well as studies with an equal level of evidence.

**Subgroups**

In order to analyse the effects of subgroup analyses on the assessment of the added benefit in the study population, Hengelbrock and Gillhaus (to be submitted) conducted a simulation study based on randomly generated data for a time-to-event endpoint for a treatment and a control group as well as for several subgroup variables [3]. The number of patients (n=597 per treatment arm) was calculated for a true considerable added benefit of the treatment (hazard ratio [HR] = 0.85) with a power of 80 % and $\alpha$=5 %. In the simulation it was assumed that all patients experience an event (i.e. no censoring). In addition to the treatment variable, ten binary subgroup variables were generated, each splitting the study population into two equally sized subgroups. A Cox proportional hazard model was used to estimate the treatment effect in the study population as well as to test the interaction effect of the treatment and subgroup variables. For each subgroup variable this was done in a separate model. The main treatment effect on study level was classified and treatment effects on subgroup level were estimated based on a stratified Cox model, if the interaction test of the treatment and a subgroup variable was significant (on $\alpha$=5 % level). Subsequently, the estimated treatment effect on the main and subgroup level were compared; if the treatment effects on subgroup level were either equal in both subgroups or better in one and worse in the other subgroup compared to the main effect, the subgroup analysis would not change the overall assessment. If the treatment effects on subgroup level were in both subgroups better or worse than the main effect (or better or worse in one subgroup and equal to the main effect in the other subgroup), the subgroup analysis would lead to an up- or downgrading of the benefit assessment, respectively.

**Scenario I: No added benefit, no subgroup effects**

In the scenario without a true added benefit (HR=1.0, top row of Figure 3, a harm or an added benefit on study level is found in about 5 % of all simulations, which is close to the expected $\alpha$-level. In about 40 % of all simulations, at least one significant interaction effect is found when considering ten subgroup variables. Compared to the treatment effect on main level, subgroup analyses lead to a zero-sum game, as up- and downgrading are about equally likely. These results are independent from the sample size.

**Scenario II: Considerable added benefit, no subgroup effects**

In the second scenario a considerable added benefit (HR=0.85, bottom row of Figure 3) is assumed. An added benefit is found in roughly 80 % of all simulations, which equals the power of the study with 597 patients per treatment arm. In simulations in which no added treatment effect is seen on main level (second column of

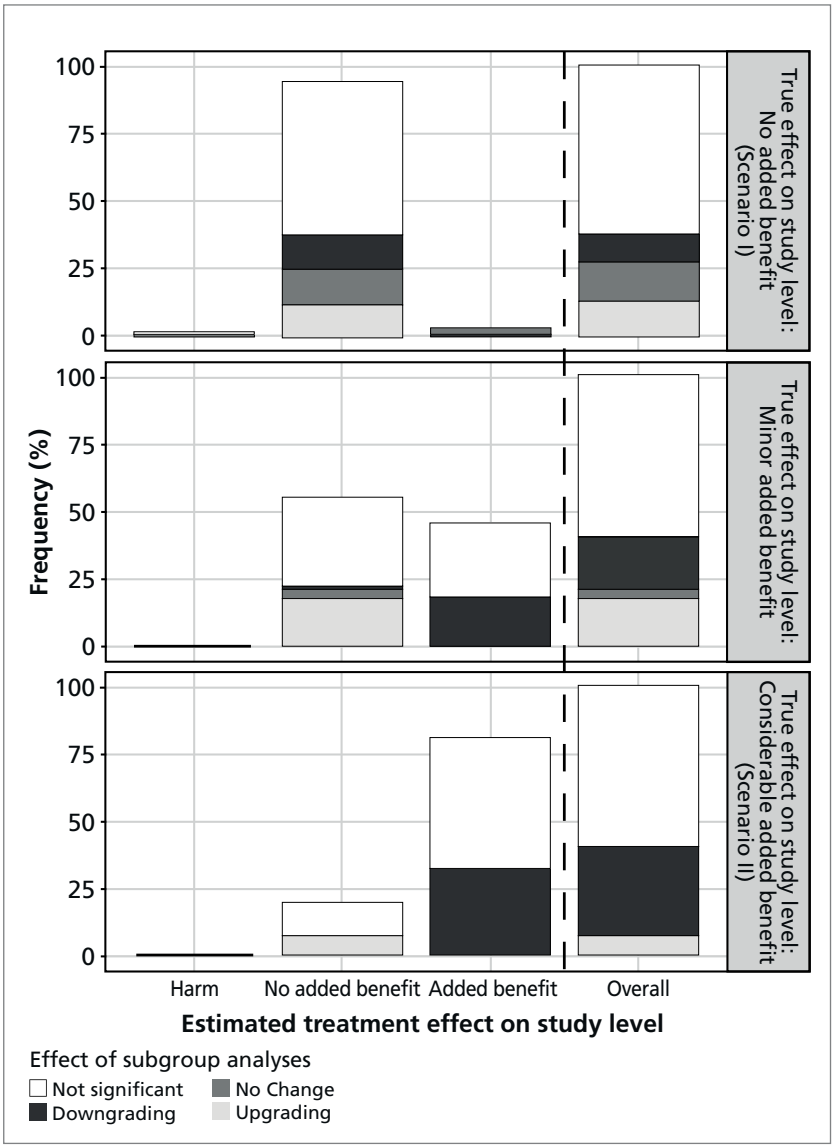



Figure 3: Effects of subgroup analyses on the overall added benefit in Scenarios I and II.

Figure 3), subgroup analyses more often lead to an upgrading of the treatment effect than to a downgrading, while the opposite is true for cases in which an added benefit is found on main level (third column of Figure 3). Thus, due to the large power of the study with 597 patients per treatment arm, subgroup analyses lead to a systematic downgrading of the benefit assessment (downgrading in 32.5 % and upgrading in 7.4 % of the simulations; forth column of Figure 3). However, if the power of the study is lower and consequently a significant treatment effect on main level is found less often, subgroup analyses lead to an up- rather than a downgrading (for n=200 per treatment arm: downgrading in 15.9 % and upgrading in 20.9 % of all simulations; data not shown). In this instance the added treatment benefit is systematically underestimated on study level.

**Scenario III:**
**True subgroup effects**

Across all simulation scenarios, true subgroup effects (in one of the subgroup variables) cause a systematic downgrading of the added benefit compared to scenarios without true subgroup effects. The size of this effect increases with the size of the underlying subgroup effect as well as the power, thus sample size of the study. This effect is likely caused by the fact that given a true subgroup effect, the effect in the subgroup benefitting from the treatment effect is less often significant than the treatment effect in the subgroup that does suffer from the treatment. In the scenario with no added benefit (n=597 per treatment arm, ten subgroup variables) the likelihood of a downgrading due to subgroup analyses increases with the size of the true subgroup effect (no true subgroup effect: 13.4 % downgrading and 13.1 % upgrading; small subgroup effect: 24.3 % downgrading and 21.8 % upgrading; large subgroup effect: 26.4 % downgrading and 16.6 % upgrading).

**Summary of simulation results**

Subgroup analyses will be a zero-sum game if there is no true added treatment benefit on study level, since an up- or downgrading of the benefit assessment due to subgroup analyses is equally likely. However, if an added benefit on study level is present subgroup analyses will lead to a systematic downgrading in case of studies with high power. The size of this effect rises with increasing numbers of subgroup variables as well as the size of the true subgroup effects. Yet, in case of a study with low power subgroup analyses can also lead to a systematic downgrading of the benefit assessment, since the overall added benefit on study level is systematically underestimated. Taken together, the upgrading caused by subgroup analyses seems to be justified in most cases due to the fact that the overall added benefit is underestimated in studies with low power. Nevertheless, the systematic downgrading caused by subgroup analyses appears problematic since it is not justified by any over- or underestimation of the added benefit on study level.

## Discussion

In Germany the early benefit assessment according to AMNOG is constrained by a number of formal requirements defined by law (§ 35a SGB V) [4]. The assessment of the extent of the additional benefit over the ACT is typically based on registration trials conducted for market authorization. However, owing to the different foci of the assessments the formal requirements and thus methodological approaches of the early benefit assessment are different from those of the studies for market authorization. These differences represent major challenges for the pharmaceutical industry in the planning and development of studies of a new drug. A pharmaceutical company has to follow EMA requirements for the approval of a new drug. In addition it has to keep in mind the requirements of the reimbursement process in Germany, as well as the corresponding requirements of other countries, which might not be compatible. Particular challenges the pharmaceutical industry has to face in the German early benefit assessment include the ACT specifically determined by the G-BA and reflecting the German market situation, the study design and the patient-relevance of endpoints as well as the handling of subpopulations and subgroups.

The approval of a new drug is based on the binary hypothesis approach by Neyman-Pearson, whereas in the early benefit assessment the approach by Fisher is applied [5]. Hence, on a study basis, in the approval process confirmatory hypothesis testing is conducted only for one or a few endpoints with appropriate control of Type I errors; differently, in the early benefit assessment a bundle of patient-relevant endpoints is tested independent of the pre-defined hierarchy of endpoints in the clinical trial protocol and without alpha-adjustment procedures. Consequently, the focus changes from a decision problem in the approval process towards an estimation problem in the reimbursement process.

In the regulatory process and for the planning of a clinical trial the differentiation between a priori and a posteriori planned subgroup analyses is essential, as the conduction of analyses a posteriori to study conduction might be results-driven. Nevertheless, if the EMA demands the conduction of a posteriori and thus not pre-specified analyses this is acceptable. In the early benefit assessment the distinction into a priori and a posteriori is not meaningful, as the regulatory and the early benefit assessment follow different approaches and

guidelines. For instance, the pharmaceutical company may not have specified a subgroup analysis according to sex in the clinical trial protocol, rendering this analysis a posteriori to the clinical trial protocol. However, as the conduction of subgroup analyses according to sex was laid down in the AMNOG law in 2011 this still is a priori to the finalization of the clinical trial and thus not results-driven.

In the approval process all gathered evidence of a new substance, independent of the applied study design, is taken into account, whereas in the early benefit assessment merely evidence from RCTs is considered. However, even evidence from RCTs often is disregarded within the AMNOG process, because the comparator does not correspond to the ACT determined by the G-BA. Indirect comparisons performed to bridge this gap are not necessarily accepted. Thus, a large amount of evidence gained during the development process of a new drug often is disregarded. To overcome this deficiency in the use of evidence, we summon the G-BA to open up further and align more with decisions made by the EMA, e.g. by the participation in the combined early advice of EMA and HTA bodies [6]. Also we urge to consider not only RCTs but all available evidence, including data from registries or supportive non-comparing data. We further suggest that indirect comparisons should not be excluded from the benefit assessment owing to e.g. not fully developed methodology (e.g. heterogeneity of the study populations). Rather, in that case, additional analyses (e.g. sensitivity analyses) providing information about the robustness of results should be taken into account. This approach would allow to include all information into the assessment of the certainty of the added benefit. Subsequently, this may lead to a reduction of the certainty instead of the complete rejection of the indirect comparison resulting in no added benefit. Furthermore, we call on to accept also advanced appropriate methods for indirect comparisons such as matching-adjusted indirect comparisons.

Another difficulty leading to major differences between the regulatory and the German reimbursement process is the acceptance of endpoints. Often endpoints, including surrogate and early endpoints, which were accepted by the EMA for the approval of a new drug, are not regarded in the benefit assessment by IQWiG and the G-BA, as they are deemed as not patient-relevant. However, in our view patient-relevance is not a dichotomous concept, but should rather be seen as a continuum. We therefore think that the evidence of endpoints, which are not considered as patient-relevant by the G-BA, should not be completely excluded from the early benefit assessment. Instead the evidence of these endpoints should preferably be weighted using existing methods for assessing the uncertainty of conclusions in the context of the early benefit assessment. Especially in oncology trials the added benefit should be assessed based on early available endpoints like Objective Response Rate and PFS; thereupon the resubmission of overall survival data could be requested at the time they are available. One suggestion might be to apply a procedure similar to the conditional approval process by the EMA, which is based on early data, also in the early benefit assessment. In addition, the existing thresholds for the acceptance of surrogate endpoints were defined by IQWiG. However, such a threshold should be well-founded and, hence, a consensus of all stakeholders should

ANZEIGE

Owned and managed by:

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

*Delivering Reliability*

FGK CLINICAL RESEARCH

be targeted for this component. Finally, patient-relevance is a concept that leaves a certain amount of interpretation. Therefore, a broad scientific discussion with all stakeholders involved is necessary in order to ensure that there is a common understanding for this key element of the early benefit assessment.

An additional major point of discussion is the slicing of the indication statement into subpopulations as well as the handling of subgroups in the early benefit assessment. In the regulatory process the results of the study population are sometimes extrapolated to a broader label population; however, this is not done by the G-BA and IQWiG. Subpopulations inside the indication statement but without study data are invariably assessed with no added benefit. We therefore call for a closer exchange between G-BA and EMA; the bridging done by the EMA should also be acknowledged in the German early benefit assessment, and all available evidence should be regarded.

Regarding the conduction of subgroup analyses in the early benefit assessment, a simulation study by Hengelbrock and Gillhaus (to be submitted) showed that subgroup analyses may lead to a systematic downgrading of the added benefit in case of a true added benefit on study level [3]. We consider this a quite problematic finding as the systematic downgrading is not justified by any over- or underestimation of the added benefit on study level. Currently, subgroup analyses are based on interaction tests. In view of the findings of the simulation study, we summon to consider different approaches, e.g. the random forest method, to handle subgroup analyses in a more sensible way. However, there is still a need for more research in this field.

In cases where a subpopulation consists of ≥80 % of the study population, IQWiG accepts the analysis based on the whole study population. Yet, this does not hold true for subpopulations consisting of <80 % of the study population [7]. In this situation a generally accepted approach is lacking. Currently, there is no compelling statistical solution to the problem of recombining subpopulations or subgroups. In some situations interaction tests for all endpoints or simulation approaches may be meaningful; in case many of these interaction tests do not show an effect modification, one solution might be the pooling of the populations in order to maintain power. Beyond that more investigation of appropriate methods is necessary [8]. According to a presentation by Grouven et al. at "IQWiG in Dialogue" in 2013 simulation approaches for the assessment of the added benefit are only reliable in specific circumstances, which are not defined in detail [8]. Here further methodological research is warranted to agree on an acceptable approach.

On a level beyond methodology the slicing or subgrouping is demanded by the G-BA, whereas this is not requested or judged by the EMA (resulting e.g. in a different study design). This gap cannot be solved by statistical methodology, as the potential regrouping of subpopulations and subgroups is primarily based on medical judgment (e.g. IQWiG [9]). Ideally, this different view and interpretation of study data could be minimized if the EMA specifies more explicitly and more precisely, why they consider a separation of subpopulations or subgroups as negligible.

## Conclusion

The available evidence basis for the approval process and for the early benefit assessment is typically very similar. However, the evidence considered in the early benefit assessment often is only a subset of the entire collected evidence used for the approval process. One way to overcome this discrepancy might be a more flexible approach for the early benefit assessment with conditional assessments in order to guarantee comparable outcomes and more alignment with regulatory decisions. This applies particularly to the approval of innovative new drugs addressing a high medical need via adaptive pathways. In addition, we deem a regular early discussion between regulatory and HTA bodies (parallel advice) as well as medical and patient groups necessary in order to align endpoints and trial design to fulfil both regulatory and HTA needs. Also, dialogues in methodology and further work on e.g. methods for indirect comparisons or subgroup analyses are needed to provide a maximum scientifically sound basis for the early benefit assessment. Thus, we strongly summon constructive discussions of all stakeholders in order to achieve a further harmonization between the G-BA and the EMA to ensure optimal patients access to innovative medicine. |

### Abbreviations

ACT: Appropriate Comparative Therapy; AMNOG: Law on the Reorganization of the Pharmaceutical Market, Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes; AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; EbM: Evidence-based medicine; EMA: European Medicines Agency; FEV1: Forced Expiratory Pressure in 1 Second; G-BA: Federal Joint Committee, Gemeinsamer Bundesausschuss; HbA1c: Glycosylated haemoglobin; HTA: Health Technology Assessment; HR: Hazard Ratio; IQWiG: Institute for Quality and Efficiency in Healthcare, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; PICO: Population-Intervention-Comparator-Outcome; PFS: Progression Free Survival; RCT: Randomized Controlled Trial; PRO: Patient Reported Outcome; SGB: Social Code Book V, Sozialgesetzbuch V; STE: Surrogate Threshold Effect.

### References

[1] European Medicines Agency. Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials; draft [online]. 23.01.2014. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_

library/Scientific_guideline/2014/02/WC500160523.pdf [last accessed: 15.05.2018].
[2] Rasch A, Dintsios CM. [Subgroups in the early benefit assessment of pharmaceuticals: a methodical review]. Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualitat im Gesundheitswesen. 2015; 109(1):69–78.
[3] Hengelbrock J, Gillhaus J. Subgruppenanalysen in der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln: Implikationen für die qualitative Bewertung des Zusatznutzens in der Studienpopulation. To be submitted. 2016.
[4] Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das durch Artikel 1a des Gesetzes vom 31. Juli 2016 (BGBl. I S. 1937) geändert worden ist. § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen [online]. 23.05.2017. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf [last accessed: 15.05.2018].
[5] Lenhard J. Models and Statistical Inference: The Controversy between Fisher and Neyman–Pearson. The British Journal for the Philosophy of Science. 2006; 57(1):69–91.
[6] European Commission. HTA NETWORK REFLECTION PAPER ON "SYNERGIES BETWEEN REGULATORY AND HTA ISSUES ON PHARMACEUTICALS" [online]. 10.11.2016. URL: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/technology_assessment/docs/ev_20161110_co06_en.pdf [last accessed: 15.05.2018].
[7] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. General Methods; Version 4.2; translation [online]. 22.04.2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_General_Methods_Version_%204-2.pdf [last accessed: 15.05.2018].
[8] Grouven U, Beckmann L, Bender R, Lange S. Kriterien zur Überprüfung der Anwendbarkeit von Studienergebnissen [presentation]. IQWiG im Dialog; 21.06.2013; Köln, Germany. URL: https://www.iqwig.de/download/13-06-21_IQWiG_im_Dialog_Ulrich_Grouven_Kriterien_zur_Ueberpruefung_der_Anwendbarkeit_von_Studienergebnissen.pdf [last accessed: 15.05.2018].
[9] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie; Rapid Report; Auftrag: A10-05 [online]. 21.11.2011. (IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 80). URL: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf [last accessed: 15.05.2018].

## AUTOREN

**Friedhelm Leverkus,** Director Health Technology Assessment & Outcomes Research Health & Value, Pfizer Deutschland GmbH, hat Statistik studiert. Er war Leiter der Biometrie von Pfizer Deutschland GmbH bis 2006. Er ist jetzt Direktor für HTA und OR und verantwortlich für die AMNOG-Nutzendossiers, Beratungen und Anhörungen.

Kontakt:
Friedhelm.Leverkus@Pfizer.com

**Johanna Gillhaus,** Manager Health Technology Assessment & Outcomes Research Health & Value, Pfizer Deutschland GmbH, hat Epidemiologie und Statistik mit Schwerpunkt Biometrie studiert. Seit 2013 ist sie Managerin im Bereich HTA&OR bei Pfizer Deutschland GmbH.

**Priv.-Doz. Dr. Michael Hennig,** Head of Biostatistics & Epidemiology, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, ist Biostatistiker und seit über 25 Jahren im Bereich Klinische Forschung tätig. Er leitet die Abteilung Biostatistik & Epidemiologie bei GlaxoSmithKline in München und ist dort für die Erstellung von AMNOG-Nutzendossiers verantwortlich.

**Dr. Katrin Kupas,** Manager Biostatistics Market Access, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, ist Biomathematikerin und seit elf Jahren im Bereich Biostatistik in der klinischen Entwicklung tätig. Sie leitet die Abteilung Biostatistik Market Access bei Bristol-Myers Squibb in Deutschland und ist dort für das Modul 4 innerhalb der AMNOG-Nutzendossiers verantwortlich.

**Dr. Dietrich Knoerzer,** Head Biostatistics & Epidemiology, Roche Pharma AG, ist seit über 15 Jahren im Bereich Klinische Forschung tätig. Er leitet die Abteilung Biostatistics & Epidemiology bei der Roche Pharma AG in Grenzach und ist dort für die methodischen Teile der AMNOG-Nutzendossiers sowie für die biometrischen Aspekte der von der Roche Pharma AG initiierten Studien verantwortlich.

**Dr. Claudia Nicolay,** Sr. Research Scientist, Immunology Regional Statistical Launch Lead (RWE and HTA), Lilly Deutschland GmbH, ist Statistikerin und seit 12 Jahren im Bereich Klinische Forschung in der Pharmaindustrie tätig. Sie leitet eine produktspezifische Gruppe im Bereich Statistik – Market Access und Medical Affairs für Europa, Asien und Lateinamerika und ist dort u. a. für die biometrischen Aspekte des AMNOG-Nutzendossiers verantwortlich.

Statistik – Folge 1 | Schlüsselwörter: Randomisierung, Interventionsstudie, ICH E9

# Überlasse die Randomisierung niemals dem Zufall!

**Randomisierte kontrollierte Studien sind der Goldstandard in der medizinischen Forschung. Die Auswahl des Randomisierungsverfahrens und die praktische Durchführung der Randomisierung spielen dabei eine große Rolle. Nachfolgend wird illustriert, warum die Randomisierung zentral in der medizinischen Forschung ist. Anschließend werden einige Verfahren beschrieben, die Ihnen helfen können, Ihre randomisierte klinische Studie zu optimieren.**

| Prof. Dr. Andreas Ziegler*[a], Dr. Katja Krockenberger[b]

## Randomisierung – warum?

Randomisierte kontrollierte Studien (randomized controlled trial: RCT) sind seit vielen Jahren der Goldstandard der klinischen Forschung. Das Kennzeichen dieser Studien ist die zufällige Zuteilung eines Patienten zu einer Behandlungsgruppe. Doch warum ist die Randomisierung so zentral? In der Literatur finden sich viele Beispiele, bei denen randomisierte und nicht-randomisierte Studien zu sehr verschiedenen Ergebnissen geführt haben.

In einem der Beispiele geht es um die Wirksamkeit von Operationen bei Patienten mit einer asymptomatischen Karotisstenose. Im Jahr 1978 publizierten Thompson et al. [12] hierzu die Ergebnisse einer nicht-randomisierten Studie. In der einen Gruppe, die aus 132 Patienten bestand, wurden Endarterektomien durchgeführt. Bei insgesamt sechs dieser Patienten (4,5 Prozent) kam es in der Nachbeobachtung zu einem Schlaganfall (Tabelle 1). Die Kontrollgruppe umfasste 138 Patienten und wurde nicht operativ behandelt. Hier kam es in der Nachbeobachtung zu 24 Schlaganfällen (17,4 Prozent), von denen drei tödlich verliefen. Das Schlaganfallrisiko war in dieser Studie also etwa 3-mal so hoch für Patienten, die nicht operiert wurden.

[a]StatSol, Lübeck, [b] AMEDON GmbH, Lübeck
*Prof. Dr. Andreas Ziegler, StatSol, Moenring 2, 23560 Lübeck, Tel.: 0451 98960279, Fax: 0451 98960279, E-Mail: ziegler@statsol.de

| | Nicht randomisierte Studie | | Randomisierte Studie | |
|---|---|---|---|---|
| **Operation** | **Schlaganfall oder Tod** | **Gesamt** | **Schlaganfall oder Tod** | **Gesamt** |
| Ja | 6 (4,5 %) | 132 | 22 (10,7 %) | 206 |
| Nein | 24 (17,4 %) | 138 | 23 (11,3 %) | 204 |

Tabelle 1: Ergebnisse der nicht randomisierten Studie von Thompson et al. [12] und der ersten randomisierten Studie [11] zur Endarterektomie.

Die Ergebnisse fielen in der ersten randomisierten Studie, in der das chirurgische Verfahren mit der Gabe von Aspirin verglichen wurde, anders aus (Tabelle 1) [11]. Von 206 operierten Patienten hatten insgesamt 22 (10,7 Prozent) irgendeinen Endpunkt – definiert als Schlaganfall, Tod oder Tod durch Schlaganfall binnen eines 3-Jahres-Zeitraums der Nachbeobachtung. Die Ergebnisse waren in der Gruppe ohne Operation (n = 204) sehr ähnlich; hier hatten 23 (11,3 Prozent) Patienten ein solches Ereignis. In dieser Studie war das relative Risiko für einen Schlaganfall oder den Tod 1,056 und damit nicht signifikant (p = 0,486) verschieden zwischen den beiden Gruppen. Solche Unterschiede zwischen randomisierten und nicht randomisierten Studien finden sich in einer Vielzahl weiterer Studien, z. B. [1][8].

Durch die zufällige Zuteilung von Patienten zu der entsprechenden Behandlungsgruppe lassen sich Verzerrungen vermeiden und strukturgleiche Behandlungsgruppen herstellen. Dies gelingt nur bedingt durch eine Stratifikation, ohne dass randomisiert wird, da hierbei nur solche Faktoren balanciert werden können, bei denen im Vorfeld der Studie bekannt ist, dass sie einen Einfluss auf das Behandlungsergebnis haben [9]. Die natürliche Balancierung aller Faktoren ist also nur bei randomisierten Studien möglich. Werden die Patienten zufällig auf ihre Behandlung zugeteilt, lässt sich zudem eine Verblindung sowohl der Untersucher als auch der Patienten leichter realisieren [6][9].

Aufgrund dieser Vorteile wird die Randomisierung in den Richtlinien der International Conference on Harmonisation (ICH), speziell der ICH E9 und der ICH E10 Guidelines als wichtigste Designtechnik zur Reduktion von Verzerrungen hervorgehoben. Doch werden Patienten wirklich zufällig auf ihre Behandlung zugeteilt?

## Sollten Patienten wirklich zufällig auf ihre Behandlung zugeteilt werden?

Intuitiv stellt man sich vor, dass eine Münze geworfen wird, die darüber entscheidet, ob ein Patient Behandlung A oder Behandlung B erhält. Wenn der Zufall in einer solchen Studie einem aber richtig übel mitspielt und beispielsweise alle Patienten auf Behandlung A randomisiert werden, ist die Studie vollkommen wertlos. Die statistische Macht einer Studie, also die Wahrscheinlichkeit, einen wahren Behandlungseffekt auch wirklich zu entdecken, steigt mit dem Grad der Balancierung. Aus statistischer Sicht ist also solch eine Randomisierung optimal, bei der die Hälfte der Pati-

ANZEIGE

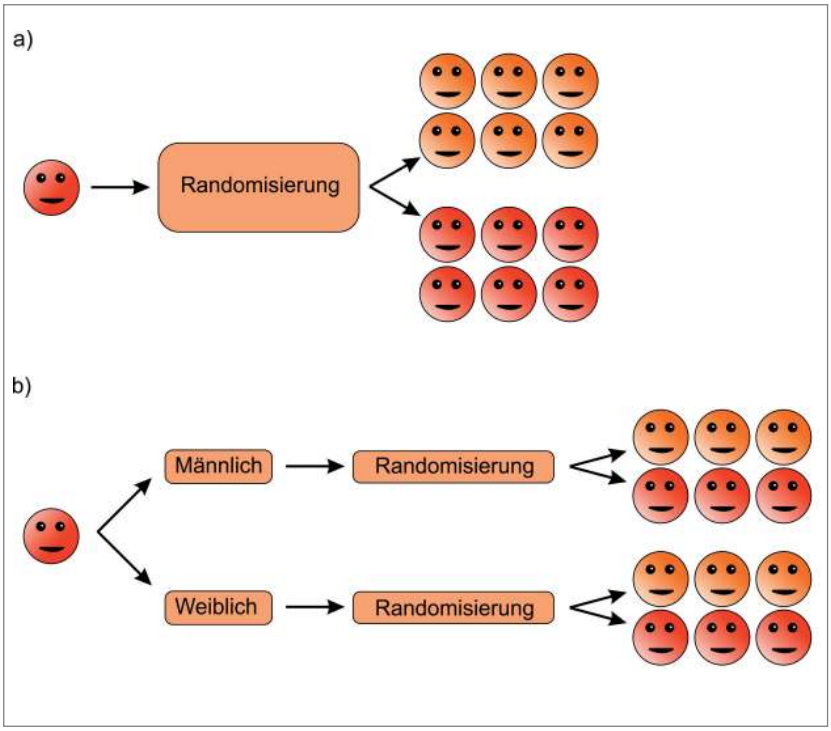



Abbildung 1: a) Vollständige Randomisierung. Ein Patient, der in die Studie eingeschlossen wird, wird zufällig einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt. b) Stratifizierte Randomisierung. In dem Beispiel ist das Geschlecht die Stratifikationsvariable. In dieser Studie erfolgt innerhalb der Männer zufällig eine Zuteilung auf die Behandlungsgruppe im Verhältnis 1:1. Innerhalb der Frauen erfolgt separat ebenfalls eine 1:1 Zuteilung auf die Behandlungsgruppe.

enten Behandlung A erhält und die andere Hälfte Behandlung B, d. h., eine 1:1 Zuteilung erfolgt.

Auf der einen Seite ist die zufällige Zuteilung die Voraussetzung für eine korrekte Bewertung einer Therapie. Auf der anderen Seite ist das Balanceverhalten von Bedeutung, insbesondere bei Studien mit kleinen Fallzahlen (ICH E9), da hier Unterschiede in den Gruppengrößen stärker ins Gewicht fallen. Je größer die Balancierung sein soll, desto stärker wird in der Regel in die Zufälligkeit der Behandlungszuteilung eingegriffen.

Dieses lässt sich gut anhand der permutierten Blockrandomisierung (PBR) veranschaulichen. Wird bei einer PBR die Blocklänge 4 gewählt, bedeutet dieses, dass von den ersten 4 Patienten 2 Behandlung A und 2 Behandlung B erhalten. Sind z. B. die ersten 2 Patienten beide auf A zugeteilt worden, erhalten Patienten 3 und 4 Behandlung B, um die Balancierung herzustellen. Um die Vorhersagbarkeit der Blöcke zu verringern, sollte in Studien die Blocklänge variabel gehalten werden. Außerdem sollte die Blocklänge nicht bekannt gemacht werden.

Es gibt weitere Lösungsansätze, um auszuschließen, dass z. B. der Studienleiter einzelne Randomisierungsschritte vorhersagen kann. Je länger die Blöcke bei einer PBR gewählt werden und je variabler die Blocklänge gewählt wird, desto unwahrscheinlicher ist die Vorhersage. Da bei bestimmten Randomisierungsverfahren eine Vorhersage exakt möglich ist, wird in den ICH Guidelines auch von der Verwendung bestimmter Randomisierungsverfahren, wie z. B. der Minimierung [7], abgeraten. In der ICH E9 wird die Blockrandomisierung aber als vorteilhaft gegenüber der einfachen Randomisierung (Abbildung 1) genannt.

## Wie geht man mit prognostischen Faktoren um?

Von einigen Faktoren ist bekannt, dass sie das Therapieergebnis beeinflussen. So wird häufig bei schwer erkrankten Patienten ein schlechteres Therapieergebnis zu erwarten sein als bei Patienten, die weniger schwer erkrankt sind. Dieses lässt sich im Vorfeld einer Studie dadurch berücksichtigen, dass stratifiziert randomisiert und damit nach diesen Variablen geschichtet wird, kurz Strata gebildet werden (Abbildung 1). Im Beispiel aus Abbildung 1.b erfolgt zum einen innerhalb der Männer eine 1:1 Randomisierung und zum anderen innerhalb der Frauen eine 1:1 Randomisierung. Innerhalb der Schichten wird in der Praxis häufig eine PBR verwendet.

In diesem Beispiel ist das Vorgehen sehr einfach, da hier nur 1 Faktor Geschlecht mit den 2 Ausprägungen männlich und weiblich, also 2 Faktorstufen, vorliegt. Betrachten wir aber eine multizentrische Studie mit 10 Zentren, den 4 Schweregraden I bis IV und 3 Altersgruppen, so haben wir hier 10 × 4 × 3 = 120 Kombinationen, also Schichten. Sollen in diese Studie 100 Patienten rekrutiert werden, würde im Durchschnitt nicht einmal ein Patient pro Schicht rekrutiert werden. Daher ist es nachvollziehbar, dass in der ICH E9 Guideline als Hinweis formuliert ist, dass in der Regel nicht mehr als 2 bis 3 Stratifizierungsvariablen erforderlich sein werden.

In der ICH E9 Guideline werden darüber hinaus weitere Empfehlungen zur Randomisierung gegeben. Ganz sollte in der Regel auf prognostische Faktoren nicht verzichtet werden. So wird darauf hingewiesen, dass prognostische Faktoren von Bedeutung sind und dass diese berücksichtigt werden sollten, um eine Balancierung innerhalb der Faktoren zu erhalten.

Es wird ebenfalls eine Randomisierung stratifiziert nach Zentrum nahegelegt. Hier ist besonders wichtig, dass in multizentrischen Studien eine frühzeitige Balancierung innerhalb jedes Zentrums erfolgt, damit ein vorzeitiges Ausscheiden eines Zentrums aus der Studie nicht die Gesamtbalance sowie die Balance innerhalb der Schichten beeinflusst.

| Prinzip | Zweck |
|---|---|
| Randomisierung | Strukturgleiche Gruppen |
| Klinisch relevanter Endpunkt | Klinische Relevanz des Ergebnisses |
| Mitführen einer Placebogruppe | Kontrolle des Placeboeffekts |
| Doppelblinde Studiendurchführung | Beobachtungs- und Behandlungsgleichheit |
| Statistische Fallzahlplanung | Beschränkung des Zufallsfehlers |
| Konfidenzintervall für den Therapieeffekt | Beurteilung des Zufallseinflusses und der klinischen Relevanz der Ergebnisse |
| Intention-to-treat Auswertung | Erhalt der Strukturgleichheit |
| Weiterbeobachtung der Patienten nach Protokollabweichung | Voraussetzung für Intention-to-treat Auswertung |
| Geplante Subgruppenanalysen | Interpretierbarkeit der Studienergebnisse |
| A priori Formulierung der Rationale | Interpretierbarkeit der Studienergebnisse |

Tabelle 2: Grundprinzipien therapeutischer Studien, erweiterte Fassung in Anlehnung an [9].

## Kann die Balancierung noch verbessert werden?

Wie oben beschrieben kommt dem Faktor Zentrum häufig eine besondere Rolle zu, und es wird der Wunsch geäußert, dass hierfür primär balanciert werden soll. Alle weiteren prognostischen Faktoren werden dann als weniger relevant angesehen. Dieses Vorgehen lässt sich in der Praxis z. B. mit dem Randomisierungsverfahren nach Nordle und Brantmark [5] realisieren, das z. B. in Ref. [6] detailliert beschrieben ist.

## Gibt es Studiendesigns, bei denen noch weitere Randomisierungsverfahren zum Einsatz kommen?

Auch wenn die oben genannten Randomisierungsverfahren den größten Teil aller Studien abbilden, gibt es eine Reihe besonderer Verfahren. Randomisierungen in Pärchen oder mit variablem Matching werden immer dann genutzt, wenn innerhalb eines Pärchens die Variabilität besonders gering ist. Zum Beispiel erhalten in 2×2 Cross-Over Studien Patienten beide Behandlungsverfahren, aber in unterschiedlicher Reihenfolge, also entweder erst Behandlung A, dann Behandlung B oder umgekehrt. In wenigen Studien lassen sich Pärchen vor der Randomisierung aus Personen bilden, die sich hinsichtlich der prognostischen Faktoren ähneln; ein Beispiel hierfür sind Geschwisterpaare oder Zwillinge, ein anderes Beispiel findet sich in Ref. [4]. Die Idee der Paarbildung wird ebenfalls gerne in der Augenheilkunde, der Zahnheilkunde oder der Orthopädie gewählt, da hier das andere Auge, ein anderer Kieferquadrant oder die gegenüberliegende Extremität häufig als Kontrolle dienen kann.

Cluster-randomisierte Studien werden oft in der Versorgungsforschung eingesetzt. Hierbei werden z. B. Arztpraxen als Randomisierungseinheit betrachtet, anstelle auf der Patientenebene zu randomisieren. Alle Patienten einer

ANZEIGE

FORUM

Pharma & Healthcare
Ihre Weiterbildung in 2018

Unsere Seminare im Bereich Klinische Forschung

- Regulatorisches Update klinische Prüfung
  Webcode: PM08241
- Medizinprodukte-Audits
  Webcode: PM09922
- Quality Specialist in der Klinischen Forschung
  Webcode: PM10241
- Aufbauwissen KliFo-Vertragsrecht
  Webcode: PM11242
- Digitale NIS
  Webcode: PM09950
- Zusammenarbeit, Outsourcing und Oversight in der Klinischen Forschung
  Webcode: PM09952

Unsere Seminare im Bereich Regulatory Affairs

- Qualitätsbedingte Variations
  Webcode: PM07940
- Regulatory Affairs bei OTC-Produkten (D/EU)
  Webcode: PM09233
- Regulatory Leaders FORUM 2018
  Webcode: PM09231
- Projektmanagement in Regulatory Affairs
  Webcode: PM11230
- EU Regulatory Affairs Introductory Training Course
  Webcode: PM11202

Unsere Seminare im Bereich Pharmakovigilanz

- Vigilanz für Medizinprodukte
  Webcode: PM07920
- Medizinprodukte: Die verantwortliche Person für Regulatory Compliance
  Webcode: PM08922
- Das 1x1 der Arzneimittelsicherheit
  Webcode: PM09200
- Der Drug Safety EXPERT
  Webcode: PM09202
- Der Drug Safety Case Manager
  Webcode: PM09204
- ExpertFORUM Pharmacovigilance 2018
  Webcode: PM11201

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 500-546
E-Mail: pharma@forum-institut.de

Arztpraxis erhalten dann die dieser Arztpraxis zufällig zugeteilte Behandlung.

Deutlich komplexer sind Randomisierungsverfahren, bei denen aufgrund von Behandlungsergebnissen, die während der Studie bekannt werden, adaptiv von der 1:1 Zuteilung abgewichen wird. Kurzum: je größer die Evidenz für ein Verfahren ist, desto häufiger werden Patienten auf dieses zugeteilt [3]. Im Gegensatz zu der oben beschriebenen Randomisierung bei Paarbildung oder allgemeineren Matching-Verfahren sowie Cluster-Randomisierungen sind Response-adaptive Verfahren nicht Standard; sie sind auch nur in wenigen Softwarepaketen implementiert.

## Was sollte in Studienprotokollen zur Randomisierung stehen?

Im Studienprotokoll bzw. Prüfplan sollte das Randomisierungsverfahren so detailliert beschrieben sein, dass ein qualifizierter Biostatistiker dieses ohne Rückfragen an die Studienleitung in einem Softwarepaket realisieren kann. Verschiedene Punkte ergeben sich dabei automatisch durch Richtlinien. So werden z. B. im CONSORT 2010 Statement zum Berichten von RCTs vier Punkte und im SPIRIT Statement zur Erstellung von Studienprotokollen drei Punkte gelistet, die genannt werden sollten [2][10]:

- Erzeugung der Behandlungsreihenfolge: Methode zur Generierung der Zufallszuteilung
- Erzeugung der Behandlungsreihenfolge: Art der Randomisierung; Details jedweder Restriktionen (z. B. Blockbildung, Blockgröße)
- Mechanismen der Geheimhaltung der Behandlungsfolge: Mechanismen zur Umsetzung der Zuteilungssequenz und Beschreibung aller Schritte zur Geheimhaltung der Sequenz bis zur Interventionszuordnung
- Durchführung: Wer führte die Zufallszuteilung durch, wer nahm die Teilnehmer in die Studie auf und wer teilte die Teilnehmer den Interventionen zu?

## Ausblick auf die nächsten Folgen dieser „Serie Statistik“

In diesem Beitrag wurde mit der Randomisierung das wichtigste Grundprinzip bei der Planung therapeutischer Studien diskutiert. In den folgenden Ausgaben sollen weitere dieser Grundprinzipien beschrieben werden, die in Tabelle 2 zusammengestellt sind. |

**Quellen**


[1] Abel U, Windeler J. Erkenntnistheoretische Aspekte klinischer Studien Teil 3. Intern Prax 1997; 37:619–629.

[2] Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, et al. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. Ann Intern Med 2013; 158:200–207.

[3] Hu F, Rosenberger WF. The Theory of Response-Adaptive Randomization in Clinical Trials. New York: John Wiley & Sons; 2006.

[4] Lengsfeld M, König IR, Schmelter J, et al. Passive rotary dynamic sitting at the workplace by office-workers with lumbar pain – a randomised multi-centre study. Spine J 2007; 7:531–540.

[5] Nordle O, Brantmark B. A self-adjusting randomization plan for allocation of patients into two treatment groups. Clin Pharmacol Ther 1977; 22:825–830.

[6] Pahlke F, König IR, Ziegler A. Randomization In Treatment Arms (RITA): Ein Randomisierungs-Programm für klinische Studien. Inform Biom Epidemiol Med Biol 2004; 35:1–22.

[7] Pocock SJ, Simon R. Sequential treatment assignment with balancing for prognostic factors in the controlled clinical trial. Biometrics 1975; 31:103–115.

[8] Sacks H, Chalmers TC, Smith H, Jr. Randomized versus historical controls for clinical trials. Am J Med 1982; 72:233–240.

[9] Schäfer H. Anforderungen an einen patientenorientierte klinisch-therapeutische Forschung. Dtsch Med Wochenschr 1997; 122:1531–1536.

[10] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT. 2010: Aktualisierte Leitlinie für Berichte randomisierter Studien im Parallelgruppen-Design. Dtsch Med Wochenschr 2011; 136:e26.

[11] The CASANOVA Study Group. Carotid surgery versus medical therapy in asymptomatic carotid stenosis. Stroke 1991; 22:1229–1235.

[12] Thompson JE, Patman RD, Talkington CM. Asymptomatic carotid bruit: long term outcome of patients having endarterectomy compared with unoperated controls. Ann Surg 1978; 188:308–316.


## AUTOREN

**Prof. Dr. Andreas Ziegler,** CEO of StatSol, ist Biostatistiker und hat mehr als 20 Jahre internationale Erfahrung im Bereich Klinische Forschung. Schwerpunkte seiner Tätigkeit sind die Konzeption und Planung, statistische Analyse und Publikation von klinischen Studien, insbesondere für Medizinprodukte und Biomarker, sowie der Einsatz von künstlicher Intelligenz für Prognosen. Er ist Honorarprofessor an der University of KwaZulu-Natal in Südafrika, Mitglied des Executive Boards der International Biometric Society und Mitherausgeber verschiedener medizinischer und biostatistischer Zeitschriften.

Kontakt:
ziegler@statsol.de

**Dr. Katja Krockenberger,** Clinical Operation Manager bei AMEDON GmbH, hat Medizinische Informatik studiert und ist seit mehr als 15 Jahren im Bereich der Klinischen Forschung tätig. Sie hat ihren Schwerpunkt in der Konzeption, Logistik, Realisierung und dem Management klinischer Studien.

Kontakt:
k.krockenberger@amedon.de

PRIMECON Organisation: PRIME Consulting GmbH · Paulusstraße 1 · 40237 Düsseldorf · Tel.: 0211 49767-20 · www.primecon.eu

# 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

Wenig Neues gibt es in dieser Ausgabe der Kolumne über die GVP Module zu berichten. Aktuell befindet sich keines der zwölf Module in Überarbeitung. Lediglich im Bereich der „Product- or Population-Specific Considerations" sind jedoch Neuerstellungen angekündigt. Die Dokumente P III (Pregnancy and breastfeeding) und P V (Geriatric population) sollen in Q4/2018 bzw. Q2/2018 für eine öffentliche Kommentierung publiziert werden. Für das Dokument P IV (Paediatric population), für das die öffentliche Kommentierungsphase schon seit Oktober 2017 abgelaufen ist, gibt die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) als voraussichtliches Datum für das Inkrafttreten nach wie vor Q1/2018 an.

Website der European Medicines Agency: Good pharmacovigilance practices. URL: www.ema.europa.eu über das Menü „Human regulatory > Post-authorisation > Pharmacovigilance > Good pharmacovigilance practices" (letzter Aufruf: 22.05.2018).

### Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO)

Zum 25. Mai 2018 ist die Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO), Verordnung (EU) 2016/679 gültig geworden und löste die bisherige Datenschutz-Richtlinie 95/46/EG ab. Als europäische Verordnung ist die DSGVO in allen EU-Mitgliedsstaaten unmittelbar gültig. Sie umfasst die Verarbeitung (z.B. erheben, erfassen, speichern) personenbezogener Daten und hat somit auch Auswirkungen auf den Umgang mit Pharmakovigilanz-Informationen, z.B. in Bezug auf die Rechtsgrundlage für die Verarbeitung der Daten selbst (Art. 5–9), die Informationspflichten gegenüber den Betroffenen (Art. 13–14), die Rechte der Betroffenen (Art. 15–21) oder die Notwendigkeit zur Erstellung einer Datenschutz-Folgenabschätzung (Art. 35). Das Bundesdatenschutzgesetz (BDSG) wurde per Datenschutz-Anpassungs- und -Umsetzungsgesetz EU (DSAnpUG-EU) vom 30. Juni 2017 bereits an die neuen EU-Bestimmungen angepasst und ist ebenfalls zum 25. Mai 2018 in Kraft getreten.

Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO). URL: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=uriserv:OJ.L_.2016.119.01.0001.01.DEU&toc=OJ:L:2016:119:TOC (letzter Aufruf: 22.05.2018).

Bundesdatenschutzgesetz(BDSG).URL:https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?start=%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbl117052.pdf%27%5D#__bgbl__%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbl117s2097.pdf%27%5D__1526752282389 (letzter Aufruf: 22.05.2018).

### Brexit

Nach dem EU-Referendum und dem Beschluss des Vereinigten Königreichs (United Kingdom, UK) aus der Europäischen Union (EU) auszutreten, womit dieses zum 30. März 2019 zum „Drittland" werden wird, laufen auf EU-Ebene intensive Vorbereitung auf diesen Tag, auch wenn derzeit noch nicht klar ist, wie das zukünftige Verhältnis zwischen der EU und UK im Detail geregelt sein wird und ob es die derzeit diskutierte Übergangszeit bis zum 31. Dezember 2020 tatsächlich geben wird:

**a) Sitzvereinbarung zwischen EMA und den Niederlanden**

Gemäß einer Mitteilung vom 24. April 2018 haben die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) und die Niederlande den Text eines Sitzabkommens fertiggestellt, das gewährleistet, dass die EMA in den Niederlanden ordnungsgemäß und unabhängig funktionieren kann. Der Inhalt des Sitzabkommens ähnelt Vereinbarungen, die für andere in den Niederlanden niedergelassene EU-Agenturen wie Eurojust, Europol und das Galileo-Referenzzentrum gelten. Das Abkommen tritt in Kraft, sobald es von der EMA und den Niederlanden unterzeichnet wurde. Die Unterzeichnung wird stattfinden, sobald der Legislativprozess zur Umsiedlung der EMA durch den Europäischen Rat, das Europäische Parlament und die Europäische Kommission abgeschlossen ist.

European Medicines Agency: The European Medicines Agency and the Netherlands agree on Seat Agreement (24/04/2018). URL: www.ema.europa.eu über das Menü „News & events > News and press releases > 24/04/2018“ (letzter Aufruf: 22.05.2018).

Die weiteren Zeitlinien bezüglich des Umzugs der EMA nach Amsterdam können einem PDF der EMA entnommen werden.

European Medicines Agency: EMA tracking tool: relocation to Amsterdam – Main milestones. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2018/03/WC500244941.pdf (letzter Aufruf: 22.05.2018).

**b) Umverteilung des britischen Portfolios zentral zugelassener Arzneimittel**

Wie die EMA am 11. April 2018 bekannt gab, ist die Umverteilung der Arzneimittel abgeschlossen, für die derzeit noch die britische Gesundheitsbehörde (Medines and Healthcare Regulatory Agency, MHRA) zuständig ist. Mehr als 370 zentral zugelassene Produkte wurden (je nach Art des Produkts und Fachwissen der Mitgliedstaaten für eine bestimmte Arzneimittelklasse) den neuen (Mit-)Berichterstattern ((Co-)Rapporteurs) der EU27-Mitgliedstaaten sowie Island und Norwegen übertragen. Die neuen (Mit-)Berichterstatter wurden den Zulassungsinhabern vor Ende April mitgeteilt und übernehmen, nach einem entsprechenden Wissenstransfer durch die aktuellen Bearbeiter, ab dem 30. März 2019 die volle Verantwortung für die neu zugewiesenen Produkte.

European Medicines Agency: Redistribution of UK's portfolio of centrally authorised products (11/04/2018). URL: www.ema.europa.eu über das Menü „News & events > News and press releases > 11/04/2018“ (letzter Aufruf: 22.05.2018).

**c) EMA-Informationen zu zentral zugelassenen Arzneimitteln**

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) und die Europäische Kommission haben verschiedene Orientierungshilfen für Zulassungsinhaber zentral zugelassener Arzneimittel entwickelt, die pharmazeutischen Unternehmen dabei helfen sollen, sich auf den „Brexit“ vorzubereiten und somit eine ungehinderte Arzneimittel-Versorgung der Patienten sicherzustellen. Die Orientierungshilfen werden immer wieder aktualisiert, sodass Unternehmen die entsprechende EMA-Webseite regelmäßig auf Neuigkeiten überprüfen sollten.

European Medicines Agency: United Kingdom's withdrawal from the European Union (‚Brexit'). URL: www.ema.europa.eu über das Menü „About us > UK's withdrawl from EU“ (letzter Aufruf: 22.05.2018).

**d) CMDh-Informationen zu national zugelassenen Arzneimitteln**

Auch das CMDh (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human; Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und Dezentrale Verfahren) bemüht sich, Zulassungsinhaber nationaler Produkte – einschl. MRP- (Mutual Recognition Procedure) und DCP- (Dezentralized Procedure) Verfahren – bestmöglich auf den „Brexit“ vorzubereiten. In einem eigens eingerichteten Bereich sind entsprechende Guidance-Dokumente, z. B. zum „RMS-Switch“, zum Transfer des Zulassungsinhabers oder zum Wechsel der EU QPPV (European Qualified Person responsible for Pharmacovigilance), zu finden.

Heads of Medicines Agencies: BREXIT. URL: www.hma.eu über das Menü „Human Medicines > CMDh > BREXIT“ (letzter Aufruf: 22.05.2018).

## RMP Safety Concerns

Am 18. Mai 2018 hat die HMA (Heads of Medicines Agencies) eine aktualisierte Liste der in Risikomanagementplänen (Risk Management Plans, RMPs) enthaltenen "Safety Concerns" (important identified risks, important potential risks, missing information) von Arzneimitteln, die nach dem gegenseitigen Anerkennungsverfahren (Mutual Recognition Procedure, MRP) oder dem dezentralen Verfahren (Dezentralized Procedure, DCP) zugelassen wurden, publiziert. Die Liste ist nach Wirkstoffen sortiert und (sofern zutreffend) nach Zulassungsinhabern unterteilt; falls entsprechend festgelegt, enthält die Liste auch Hinweise auf

ANZEIGE

zusätzliche risikominimierende Maßnahmen für spezielle Risiken.

Heads of Medicines Agencies: BREXIT. URL: www.hma.eu über das Menü „Human Medicines > CMDh > Pharmacovigilance > RMP" (letzter Aufruf: 22.05.2018).

Website der European Medicines Agency: Orphan medicines in the EU – leaving no patient behind. URL: www.ema.europa.eu über das Menü „News & events > News and press releases > Filter by January 2018 > 17/01/2018" (letzter Aufruf: 08.02.2018).

## Periodic Safety Update Report Single Assessment Follow-Up (PSUFU)

Im April 2018 hat das CMDh (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human; Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und Dezentrale Verfahren) einen Leitfaden für ein neues Arbeitsteilungsverfahren veröffentlicht. Es ist den Fällen vorbehalten, in denen ein Signal oder ein neues Risiko, bei dem vor dem nächsten PSUR (Periodic Safety Update Report, periodischer Unbedenklichkeitsbericht) zusätzliche Daten benötigt werden, innerhalb eines PSUSA-Verfahrens (PSUR Single Assessment) nicht abgeschlossen werden kann, eine weitere wissenschaftliche Bewertung der Daten aber gerechtfertigt scheint. In diesen Ausnahmefällen können der für das PSUSA-Verfahren federführende Mitgliedstaat (Lead Member State) und/oder das PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) dem CMDh (mit einer entsprechenden wissenschaftlichen Begründung) empfehlen, dies mit dem Zulassungsinhaber weiterzuverfolgen. Da es im Gegensatz zu zentral zugelassenen Produkten für national zugelassene Produkte kein sogenanntes LEG-Verfahren (LEGally binding measures) gibt, wurde für diese Produkte nun das PSUFU-Verfahren (PSUSA Follow-Up) geschaffen. In einem entsprechenden Guidance-Dokument beschreibt das CMDh den Hintergrund, die Rationale, die Voraussetzung und den Ablauf des neuen Verfahrens.

Heads of Medicines Agencies – Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human: CMDh Guidance on the Informal Work-Sharing procedure for follow-up for PSUSA for NAPs; CMDh/367/2017, April 2018. URL: http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Pharmacovigilance_Legislation/PSUR/CMDh_367_2017_Rev0_2018_04.pdf (letzter Aufruf: 22.05.2018).

## EMA-Jahresbericht 2017

Am 2. Mai 2018 hat die EMA ihren Jahresbericht mit dem Untertitel „The EMA's contribution to science, medicines and health in 2017" veröffentlicht. Er gibt einen Überblick über die Arbeit der EMA im vergangenen Jahr und macht auf einige der wichtigsten Projekte und Initiativen der Agentur aufmerksam, darunter die erste öffentliche Anhörung und die Einführung des neuen EudraVigilance-Systems. Außerdem enthält der Bericht zahlreiche Statistiken, z. B. zu Zulassungsverfahren (nach Art des Verfahren, Therapiegebiet, Zielpopulation), Signalevaluierungen, periodischen Unbedenklichkeitsberichten oder Inspektionen. Ein Teil des Dokuments widmet sich außerdem Überlegungen zu Themen von hohem medizinischen und gesundheitlichen Interesse, wie z. B. personalisierte Arzneimittel oder die Rolle der Pharmakovigilanz bei Innovationen.

European Medicines Agency: EMA 2017 annual report published (02/05/2018). URL: www.ema.europa.eu über das Menü „News & events > News and press releases > 02/05/2018" (letzter Aufruf: 22.05.2018).

## Zwei Jahre PRIME

Der am 7. Mai 2018 veröffentlichte Bericht zum „PRIority Medicines"-Programm (PRIME) der EMA präsentiert Ergebnisse aus den ersten beiden Jahren dieses Systems. Darin wird erläutert, wie die Kriterien für eine Förderfähigkeit angewendet wurden und welche Art von Antragstellern bisher Unterstützung erhalten hat. Etwa 40 % der in PRIME zugelassenen Arzneimittel sind Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMPs); ein großer Teil dieser Arzneimittel wurde von kleinen und mittleren Unternehmen entwickelt, die häufig keine Erfahrung mit dem Zulassungsverfahren haben. Ein Hauptmerkmal des PRIME-Programms sind daher „Kick-Off-Meetings", d. h. multidisziplinären Treffen, die den Berichterstatter (Rapporteur) sowie die Vorsitzenden und Experten der zuständigen EMA-Ausschüsse zusammenbringen, um sicherzustellen, dass alle Aspekte des Lebenszyklus eines Arzneimittels (einschließlich Fragen des Risikomanagements) früh diskutiert werden.

In den ersten zwei Jahren ist es dem Bericht zufolge gelungen, Innovationen voranzutreiben und die Effizienz des Entwicklungsprozesses in therapeutischen Bereichen mit den dringlichsten medizinischen Bedürfnissen zu verbessern. Seit dem Start von PRIME im März 2016 hat die EMA insgesamt 177 Anträge auf Förderfähigkeit erhalten, von denen 36 (21 %) akzeptiert wurden; sie betreffen in 83 % seltene Krankheiten, in 44 % pädiatrische Indikationen.

European Medicines Agency: Two years of PRIME (07/05/2018). URL: www.ema.europa.eu über das Menü „News & events > News and press releases > 07/05/2018" (letzter Aufruf: 22.05.2018).

## EudraVigilance

Seit dem Go-Live des neuen EudraVigilance-Systems am 22. November 2017 hat die EMA immer wieder neue oder aktualisierte Guidance-Dokumente veröffentlicht, die die Benutzerfreundlichkeit des Systems, z. B. nach der Implementierung neuer Funktionalitäten, erhöhen sollen. Zu den neuesten Überarbeitungen zählen z. B. die mittlerweile 261 „Questions and answers from stakeholders" (Version 1.4 vom 28. März 2018, EMA/132042/2018), das „EVDAS (EudraVigilance Data Analysis System) User Manual"

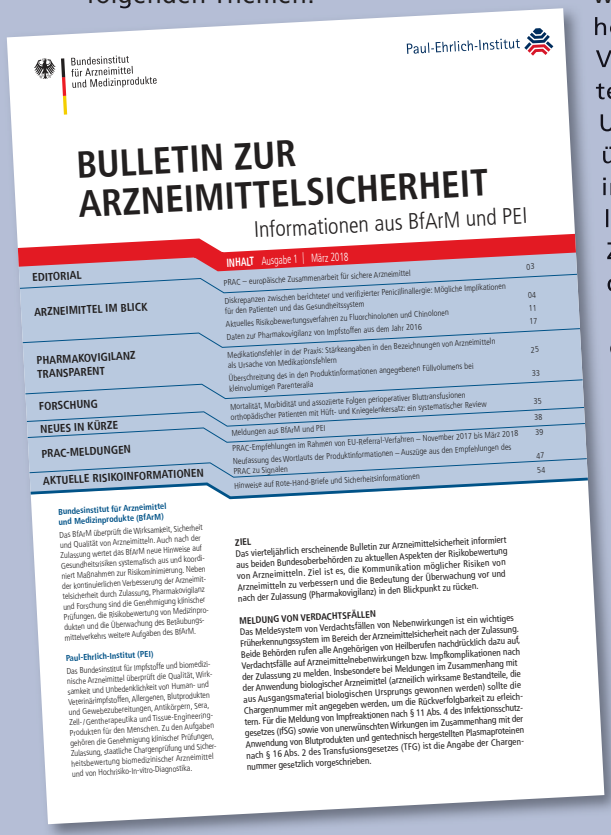
(Version 1.2 vom 14. Mai 2018, EMA/167839/2016) oder die „EudraVigilance release notes“ (Version 1.13 vom 24. April 2018, EMA/ 234295/2018). Das letztgenannte Dokument weist z. B. auf neue Filterfunktionen für verschiedene Senderquellen bzw. Fallversionen beim Herunterladen von Einzelfällen aus dieser Datenbank hin.

Website der European Medicines Agency: Good pharmacovigilance practices. URL: www.ema.europa.eu über das Menü „Human regulatory > Research and development > Pharmacovigilance > EudraVigilance“ (letzter Aufruf: 22.05.2018).

# Deutschland

## Bulletin zur Arzneimittelsicherheit

Die aktuellste Ausgabe (1/2018) des vierteljährlich erscheinenden Bulletin zur Arzneimittelsicherheit der beiden Bundesoberbehörden – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und Paul-Ehrlich-Institut (PEI) – von März 2018 beinhaltet u. a. die folgenden Themen:


Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Paul-Ehrlich-Institut

BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

INHALT Ausgabe 1 | März 2018


EDITORIAL
ARZNEIMITTEL IM BLICK
PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT
FORSCHUNG
NEUES IN KÜRZE
PRAC-MELDUNGEN
AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

PRAC – europäische Zusammenarbeit für sichere Arzneimittel 03
Diskrepanzen zwischen berichteter und verifizierter Penicillinallergie: Mögliche Implikationen für den Patienten und das Gesundheitssystem 04
Aktuelles Risikobewertungsverfahren zu Fluorchinolonen und Chinolonen 11
Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2016 17
Medikationsfehler in der Praxis: Stärkeangaben in den Bezeichnungen von Arzneimitteln als Ursache von Medikationsfehlern 25
Überschreitung des in den Produktinformationen angegebenen Füllvolumens bei kleinvolumigen Parenteralia 33
Mortalität, Morbidität und assoziierte Folgen perioperativer Bluttransfusionen orthopädischer Patienten mit Hüft- und Kniegelenkersatz: ein systematischer Review 35
Meldungen aus BfArM und PEI 38
PRAC-Empfehlungen im Rahmen von EU-Referral-Verfahren – November 2017 bis März 2018 39
Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen 47
Hinweise auf Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen 54


**Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)**

Das BfArM überprüft die Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität von Arzneimitteln. Auch nach der Zulassung wertet das BfArM neue Hinweise auf Gesundheitsrisiken systematisch aus und koordiniert Maßnahmen zur Risikominimierung. Neben der kontinuierlichen Verbesserung der Arzneimittelsicherheit durch Zulassung, Pharmakovigilanz und Forschung sind die Genehmigung klinischer Prüfungen, die Risikobewertung von Medizinprodukten und die Überwachung des Besitzverkehrs weitere Aufgaben des BfArM.

**Paul-Ehrlich-Institut (PEI)**

Das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel überprüft die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Human- und Veterinärimpfstoffen, Allergenen, Blutprodukten und Gewebezubereitungen, Antikörpern, Sera, Zell- /Gentherapeutika und Tissue-Engineering-Produkten für den Menschen. Zu den Aufgaben gehören die Genehmigung klinischer Prüfungen, Zulassung, staatliche Chargenprüfung und Sicherheitsbewertung biomedizinischer Arzneimittel und von Hochrisiko-In-vitro-Diagnostika.

**ZIEL**

Das vierteljährlich erscheinende Bulletin zur Arzneimittelsicherheit informiert aus beiden Bundesoberbehörden zu aktuellen Aspekten der Risikobewertung von Arzneimitteln. Ziel ist es, die Kommunikation möglicher Risiken von Arzneimitteln zu verbessern und die Bedeutung der Überwachung vor und nach der Zulassung (Pharmakovigilanz) in den Blickpunkt zu rücken.

**MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN**

Das Meldesystem von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen ist ein wichtiges Früherkennungssystem im Bereich der Arzneimittelsicherheit nach der Zulassung. Beide Behörden rufen alle Angehörigen von Heilberufen nachdrücklich dazu auf, Verdachtsfälle auf Arzneimittelnebenwirkungen bzw. Impfkomplikationen nach der Zulassung zu melden. Insbesondere bei Meldungen im Zusammenhang mit der Anwendung biologischer Arzneimittel (arzneilich wirksame Bestandteile, die aus Ausgangsmaterial biologischen Ursprungs gewonnen werden) sollte die Chargennummer mit angegeben werden, um die Rückverfolgbarkeit zu erleichtern. Für die Meldung von Impfreaktionen nach § 11 Abs. 4 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) sowie von unerwünschten Wirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Blutprodukten und gentechnisch hergestellten Plasmaproteinen nach § 16 Abs. 2 des Transfusionsgesetzes (TFG) ist die Angabe der Chargennummer gesetzlich vorgeschrieben.

Alle Ausgaben des Bulletins sind im Internet hinterlegt unter: www.bfarm.de über das Menü„Service > Bulletin …“ (letzter Aufruf: 22.05.2018).

## PEI Brexit-Vorbereitungen

Das PEI (Paul-Ehrlich-Institut) bereitet sich darauf vor, sein Engagement im europäischen Netzwerk der Arzneimittelbehörden auszubauen und Verfahren, die bisher unter Federführung von UK-Behörden standen, zu übernehmen. Zulassungsinhabern wird empfohlen, proaktiv bestehende Zulassungen auf notwendige Änderungen zu überprüfen. Insbesondere MRP-/DCP-Zulassungen mit UK als Reference Member State (RMS) müssen im sogenannten „RMS-Switch“ an andere EU/EWR-Staaten übergeben werden. Dieser Wechsel sollte baldmöglichst initiiert werden, um einen Übernahmestau kurz vor Inkrafttreten des „Brexit“ zu vermeiden. Das PEI unterstützt beratend einen RMS-Wechsel und steht gerne als neuer RMS zur Verfügung.

Paul-Ehrlich-Institut: Auswirkungen des Brexit: Vorbereitungen des Paul-Ehrlich-Instituts. URL: https://www.pei.de/DE/infos/pu/auswirkungen-brexit-vorbereitungen-paul-ehrlich-institut.html (letzter Aufruf: 22.05.2018).


**AUTORIN**

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

Kontakt
MBoos@BoosConsulting.de

Qualität des Oversight mittlerweile auch Gegenstand von Behörden-Inspektionen

# CRO Oversight versus Micromanagement: Die richtige Balance

| Dr. Andreas Kolt, Institut Gesundheit, München, und Tom Chilcott, Monitoring Services GmbH, München

## Einleitung

Der Trend zum Outsourcing in der klinischen Forschung ist ungebrochen. Nahezu alle großen, internationalen klinischen Studien werden mittlerweile von Auftragsforschungsinstituten (Contract Research Organizations – CROs) durchgeführt. Der pharmazeutische Hersteller bleibt als Sponsor beteiligt, ist aber oft nur noch im Hintergrund aktiv. Dennoch – die letztendliche Verantwortung für die Durchführung der Studie verbleibt immer beim Sponsor: *"A sponsor may transfer any or all of the sponsor's trial-related duties and functions to a CRO, but the ultimate responsibility for the quality and integrity of the trial data always resides with the sponsor"* [1]. Im kürzlich veröffentlichten Addendum zu den ICH-GCP Richtlinien wird der entsprechende Abschnitt 5.2. sogar noch weiter präzisiert und erstmals der Begriff „Oversight" verwendet: *"The sponsor should ensure oversight of any trial-related duties and functions carried out on its behalf"* [2].

Auch bei den Zulassungsbehörden rückt das Thema Oversight mehr und mehr in den Focus. Sowohl nationale (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

– BfArM, Paul-Ehrlich-Institut – PEI) als auch internationale Behörden (European Medicines Agency – EMA, Food and Drug Administration – FDA) haben ihren Anspruch an das Oversight durch den Sponsor erhöht; sie prüfen und bewerten die Qualität des Oversight mittlerweile auch bei ihren Inspektionen (*"As a result, the competent authorities like EMA and FDA increased their expectations of oversight of service providers by the sponsor and focus on this aspect during inspections"* [3]).

Der Sponsor hat also nicht nur ein großes Eigeninteresse an einer hohen Datenqualität und an der Einhaltung von Prüfplan, Zeit- und Kostenrahmen, sondern darüber hinaus auch die rechtliche Verpflichtung, die Auswahl und die Performance der eingesetzten Dienstleister zu überwachen und die Qualität der klinischen Studie sicherzustellen.

Das Funktionieren der Schnittstelle zwischen Sponsor und CRO ist eine der wesentlichen Grundvoraussetzungen für das Gelingen einer klinischen Studie. Die Kooperation erfordert sorgfältige Planung, klar definierte Verteilung von Aufgaben und Verantwortlichkeiten, Definition von Prozessen, Kommunikationswegen und Key Performance Indicators (KPI), regelmäßige gemeinsame Überprüfung des Studienfortschritts und natürlich die Dokumentation und Kommunikation von Auffälligkeiten aus dem Oversight.

Auch sollte die Art und der Umfang des Oversight vorab zwischen Sponsor und CRO besprochen werden, denn es gibt durchaus unterschiedliche Auffassungen darüber, wie intensiv der Sponsor die Arbeit der CRO überwachen und wie tief er in die Prozesse der CRO eingreifen sollte. CROs sprechen gerne von Micromanagement, wenn sie der Meinung sind, dass der Sponsor das CRO Oversight übertreibt und dadurch die Arbeitsabläufe innerhalb der CRO behindert. Die Sponsoren wiederum verweisen auf die Verpflichtung zur Qualitätssicherung sowie das Interesse an hoher Datenqualität und Einhaltung der Timelines.

Auch darüber, wie viele Ressourcen ein Sponsor für die Aufgabe des CRO Oversight bereitstellen und auf welche Prozesse er seinen Focus legen sollte, gehen die Meinungen auseinander. Eine Faustregel besagt, dass ca. 25 Prozent des Auftragsvolumens an eigenen Ressourcen auf Sponsorseite vorgehalten werden müssen, um die Studiendurchführung ordnungsgemäß zu begleiten und zu überwachen. CROs bezweifeln diesen Prozentsatz und rechnen mit weit niedrigeren Werten. Eigene Erfahrungen der Autoren (mit verschiedenen CROs) jedoch lassen diesen Prozentsatz durchaus realistisch erscheinen.

Wichtig ist es in jedem Fall, die richtige Balance zwischen Micromanagement und vorgeschriebener Qualitätssicherung zu finden und die einzelnen Bausteine des CRO Oversight vorab zu klären und schriftlich in einem CRO Oversight Plan festzuhalten, damit es im Verlauf der Studiendurchführung nicht zu Unstimmigkeiten kommt und die Oversight Aktivitäten des Sponsors nicht als „Kontrolle" oder als „Einmischung" empfunden werden. Im Idealfall betrachten sowohl Sponsor als auch CRO die Zusammenarbeit als partnerschaftliches Miteinander zur Erreichung des gemeinsamen Ziels und die eingebundene CRO die Oversight Maßnahmen des Sponsors als unverzichtbares Element der Qualitätssicherung, von dem alle Beteiligten profitieren.

## Warum brauchen wir CRO Oversight? Welche Expertise braucht der Sponsor? Was macht einen guten CRO Oversight Spezialisten aus?

Viele Sponsoren sind oftmals nicht zufrieden mit der Arbeit des von ihnen beauftragten Dienstleisters. Gleichzeitig klagen aber auch

ANZEIGE

Heimeranstrasse 35
80339 Munich · Germany
+49 89 893 119-0
info@fgk-pv.com

*Because safety comes first*

FGK
PHARMACOVIGILANCE

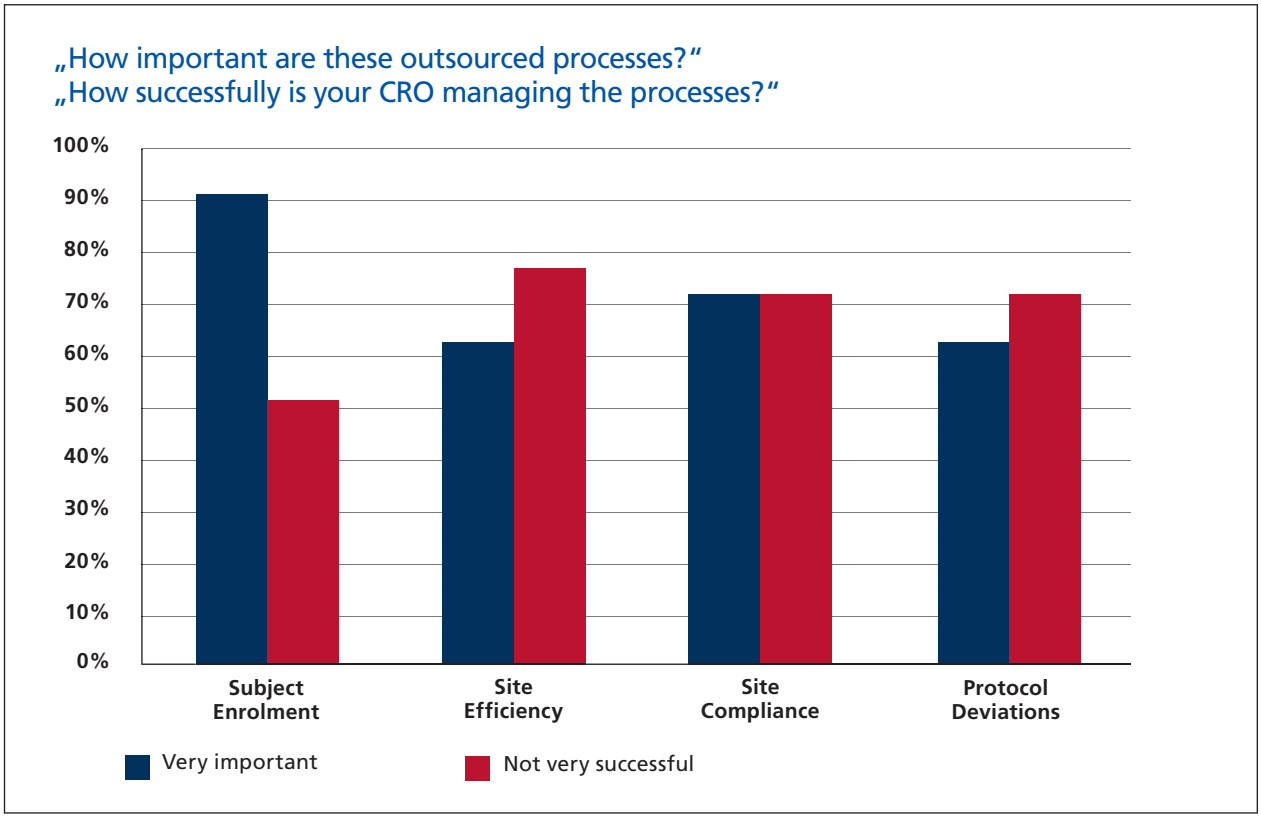



Abbildung 1: Diskrepanzen zwischen Wichtigkeit und Effizienz im Management klinischer Prüfungen (aus [8]).

die CROs immer wieder über zu hohen Druck, über Micromanagement und unrealistische Erwartungen seitens des Sponsors [4]. Ganz nüchtern betrachtet muss man feststellen, dass die Zweckgemeinschaft Sponsor-CRO die Erwartungen, mit denen die Beteiligten an den Start gegangen sind, oft nicht erfüllt.

Woran aber liegt es, dass Sponsoren immer wieder über Unzufriedenheit mit der Performance von CROs, über das Nichteinhalten von Timelines, Rekrutierungszielen und vorab definierten Prozessen berichten und dass sogar über einen Wechsel der CRO während der Studiendurchführung nachgedacht wird?

Die Unzufriedenheit kann unterschiedliche Gründe und Verursacher haben. So können z. B. überambitionierte Vorgaben des Sponsors zu Enttäuschungen während der Studiendurchführung führen. Dabei wird kaum eine CRO vor Studienbeginn die Timelines des Sponsors infrage stellen. Schließlich handelt es sich bei der Auftragsvergabe um einen Bieterwettbewerb, an dem gewöhnlich mehrere Auftragsforschungsinstitute beteiligt sind und miteinander konkurrieren. CROs werden allzu optimistische Vorgaben des Sponsors hinsichtlich der Timelines deshalb eher bestätigen als anzweifeln. Wer will sich während eines Bid-Defense-Meetings schon als Bedenkenträger outen? Dieses Verhalten mag die Wahrscheinlichkeit erhöhen, dass die CRO den ersehnten Auftrag bekommt, führt aber fast zwangsläufig zu Enttäuschungen, Ernüchterung und Desillusionierung während der Studiendurchführung – auf beiden Seiten.

Der CRO ist an dieser Stelle wohl kaum ein Vorwurf zu machen, denn natürlich hat der Auftragsgewinn oberste Priorität. Vielmehr sollte der Sponsor schon beim Erstellen des Request for Proposal (RfP) und im Rahmen des CRO Castings sein Augenmerk darauf richten, dass die eigenen Erwartungen und Vorgaben realistisch und erfüllbar bleiben. Besser ist es, der Sponsor baut sogar noch Puffer ein, denn keine Studie läuft 100-prozentig nach Plan. Es liegt im ureigensten Interesse des Sponsors, die Studienplanung nüchtern und rational anzugehen und sich nicht von einem übertriebenen Timeline- und Budget-Wettbewerb zwischen den konkurrierenden CROs verführen zu lassen.

Ein weiterer wichtiger Aspekt sollte nicht vergessen werden: CROs haben nicht das gleiche intrinsische bzw. existenzielle Interesse am Gelingen der klinischen Studie wie der Sponsor. Auch wenn es CROs nicht gerne hören: Das finanzielle Risiko und die wirtschaftlichen Konsequenzen bei Verzögerungen im Studienverlauf und/oder schlechter Datenqualität liegen nahezu ausschließlich aufseiten des Sponsors. Zwar können vertraglich festgelegte Bonus/Malus Regelungen die CRO am finanziellen Risiko beteiligen, aber die meisten Bonus/Malus Regelungen sind eher symbolischer Natur. Zum einen geht es meist um – im Vergleich zum Gesamtvolumen – geringe finanzielle Beträge, zum anderen werden sich CROs nicht an allen Risiken beteiligen lassen. So sind Bonus/Malus Regelungen im Bereich der Rekru-

tierungsziele durchaus üblich, aber in puncto Datenqualität kaum realisierbar, denn Datenqualität ist nur schwer mess- und objektivierbar. Manche Defizite werden erst im Rahmen des Zulassungsverfahrens entdeckt, oftmals lange nach Studienabschluss, wenn die Gelder an die CRO längst geflossen sind. Sollte eine Zulassungsbehörde schwerwiegende Mängel feststellen und im Extremfall die Zulassung verweigern bzw. Daten aus weiteren klinischen Studien fordern, so muss der Sponsor die Konsequenzen alleine tragen. Keine CRO wird sich bereit erklären, sich an diesem Risiko zu beteiligen.

Natürlich gibt es eine Vielzahl weiterer möglicher Gründe für die Unzufriedenheit des Sponsors mit der Arbeit der von ihm beauftragten CRO. So kann die Fluktuation bzw. Überlastung von Mitarbeitern auf CRO Seite sowie der Einsatz von weiteren Subunternehmern z. B. in Ländern, in denen die CRO selbst keine Niederlassung hat, die Performance der CRO beeinträchtigen und sich auf die Studie negativ auswirken. Auch ein allzu erfolgreiches Business Development auf CRO Seite, d. h. der Gewinn weiterer Aufträge, kann die Kapazitäten der CRO überfordern und zu einer Verschiebung von Prioritäten auf CRO Seite führen.

Eine konsequente und a priori vereinbarte CRO Oversight zum Zeitpunkt der Vertragsgestaltung ist daher unverzichtbar. Natürlich werden Enttäuschungen dadurch nicht in jedem Fall verhindert, die CRO Oversight kann aber helfen, Missstände und Fehlentwicklungen frühzeitig zu erkennen und gegenzusteuern. Dabei ist Fingerspitzengefühl und Empathie genauso gefragt wie konsequentes und offenes Ansprechen aller wunden Punkte und das Abarbeiten und Nachverfolgen der identifizierten Probleme. Eine gute und erfolgreiche CRO Oversight erfordert viel Erfahrung, hohe fachliche

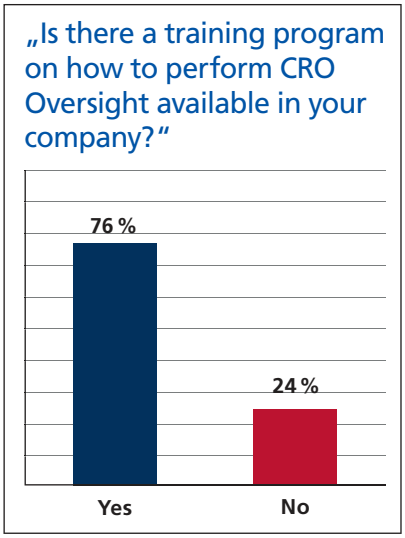



Abbildung 2: Gängige Praxis zur CRO Oversight (aus: [9]).

Kompetenz, aber auch Einfühlungsvermögen, Hartnäckigkeit und Überzeugungskraft, Führungsqualitäten und klare Kommunikation. CRO Oversight kann nicht vom Projektleiter des Sponsors nebenher mit erledigt werden; für die CRO

ANZEIGE

© Lasse_Sven/Shutterstock.com, © nimon/Shutterstock.com

Oversight als überaus wichtige und zentrale Funktion ist es sinnvoll, einen Mitarbeiter mit den bereits genannten Qualitäten abzustellen.

Viele Sponsoren sind darauf jedoch nicht vorbereitet, und es ist derzeit noch die Ausnahme, dass Mitarbeiter in den Clinical Operations Abteilungen auf effektive und konstruktive Oversight trainiert sind. Sponsoren sind deshalb gut beraten, in Change Management Prozesse zu investieren, um zumindest einen Teil ihres Clinical Operations Teams in Oversight auszubilden und dafür auch die nötigen Kapazitäten zu schaffen [5].

Nehrdich bringt es in seinem Artikel *"Successful CRO Oversight"* auf den Punkt, wenn er schreibt: *"It is not only in companies with a rather new outsourcing approach where you can find internal staff not skilled, not trained, or underprepared to manage vendors correctly. Staff may be qualified and experienced in certain roles and jobs for many years, and they may have performed great in those jobs. But now they are expected to supervise someone else's work – the work, which they used to do. Now their primary job becomes project management and people management – skills quite different from their previous job"* [4].

Sollten die o. g. Ressourcen im Unternehmen nicht verfügbar sein, so bietet es sich an, einen externen CRO Oversight Specialist mit dieser Aufgabe zu betrauen. Dieser sollte allerdings gut integriert sein und sehr eng mit dem Projektteam des Sponsors zusammenarbeiten. Wenngleich er das Bindeglied zwischen beiden Seiten ist, sollte er – von außen betrachtet – eindeutig als Mitglied des Sponsor Projektteams wahrgenommen werden und sich mit den Zielen des Sponsors identifizieren. Schließlich vertritt er die Interessen des Sponsors.

Wichtig ist es in jedem Fall, den Oversight Specialist frühzeitig mit einzubeziehen. Bereits zum Zeitpunkt der CRO Auswahl sollte er mit an Bord sein, um den gesamten Prozess zu begleiten.

## Bausteine des CRO Oversight

Wir haben gelernt, dass der Sponsor nicht nur die rechtliche Verpflichtung hat, die Arbeit seiner Dienstleister zu überwachen, sondern darüber hinaus ein großes Eigeninteresse an einer hohen Datenqualität sowie an der Einhaltung von Prüfplan, Zeit- und Kostenrahmen.

Was genau ist aber mit Überwachung der Dienstleister gemeint? Während die allgemeine Definition von CRO Oversight noch relativ einfach ist (*Management by overseeing the performance of the hired vendor in order to ensure patient's safety, GCP compliance, data quality, adherence to protocol and time schedule and to mitigate the risks arising from non-compliance, sloppiness, fraud and misconduct*), gestaltet sich die Definition der Inhalte weit schwieriger. Auch in den einschlägigen nationalen und internationalen Regularien findet man keine konkreten Vorgaben in Bezug auf die Inhalte und Details einer CRO Oversight.

Es gibt also viel Interpretations- und Handlungsspielraum bei der Frage: Was gehört genau zu einer guten CRO Oversight, aus welchen Bausteinen muss sie bestehen, wie intensiv muss/soll der Sponsor die Arbeit seiner Vendoren überwachen, und an welchen Parametern soll er sich orientieren?

Zunächst einmal ist es sinnvoll, die CRO Oversight nach Phasen Study Startup, Study Conduct und Study Completion zu unterscheiden.

Zu den Study Startup Oversight Aktivitäten gehören:

- Auswahl der CRO nach vorab definierten Kriterien (z. B. Punktesystem)
- Auditierung der CRO
- Festlegung der geplanten Oversight Aktivitäten zwischen Sponsor und CRO im Oversight Plan und/oder im Vertrag
- Mitsprache des Sponsors bei der Personalauswahl auf CRO Seite
- Auswahl der Prüfzentren nach vorab definierten Kriterien
- Definition von Timelines, Prozessen, Standards, Kommunikationswegen, Contingency Maßnahmen
- Festlegung, nach welchen Standard Operating Procedures (SOPs) gearbeitet wird
- Erstellung von Monitoring Manual und Annotated Monitoring Reports
- Definition von KPI's

Kernelemente der Study Conduct Oversight sind:

- Regelmäßige Kommunikation zwischen CRO und Sponsor sowie Dokumentation der Kommunikation
- Überprüfung der Einhaltung von Prüfplan, Timelines und Budget
- Stand der Patientenrekrutierung und Site Performance
- Erfassen von Patient Metrics (Protocol Deviations, Missed

Visits, Adverse Events – AEs, Serious Adverse Events – SAEs, Withdrawals etc.)
- Regelmäßige Überprüfung der KPI's
- Co-Monitoring
- Onsite Audits – sofern dies nicht die Quality Assurance (QA) Abteilung des Sponsors übernimmt
- Review von Monitorberichten
- Identifikation von Issues und To-Do's

Study Completion Oversight:
- Query Management
- Database Lock
- Trial Master File Reconciliation/ Inspection Readiness

Auch wenn alle o. g. Maßnahmen wichtig sind und Bestandteil einer konsequenten CRO Oversight sein sollten – eine gelingende Kommunikation ist sicherlich die Basis einer jeden guten Partnerschaft. Regelmäßige Telefonkonferenzen und Meetings sollten eine Selbstverständlichkeit sein, gerade in der Startphase. Ein Single Point of Contact (SPoC) auf beiden Seiten erleichtert die Zusammenarbeit und hilft, Missverständnisse zu vermeiden. Verlassen Sie sich nicht nur auf virtuelle Zusammenkünfte, sondern planen Sie auch regelmäßige Face-to-Face Meetings ein. Trauen Sie sich aber auch, Ihrem Vendor von Beginn der Zusammenarbeit an regelmäßig und offen Feedback zu geben, sowohl negativer als auch positiver Art, und ermuntern Sie Ihren Dienstleister, das Gleiche zu tun.

Auch die Überwachung von Site und Patient Metrics sowie die Kontrolle der Einhaltung von Prüfplan, Rekrutierungszielen und Budget durch den Sponsor sollte heute selbstverständlich sein.

Es gibt jedoch noch einen weiteren – häufig unterschätzten – Baustein der CRO Oversight, auf den im Folgenden näher eingegangen werden soll. Gemeint ist der Bereich Monitoring bzw. der Review von Monitorberichten. Natürlich findet ein Review von Monitorberichten bereits auf CRO Ebene statt; insofern geht es beim CRO Oversight nicht darum, dass der Sponsor nochmal 100 Prozent aller Monitorberichte reviewt.

Ein nochmaliger – stichprobenartiger – Review von Monitorberichten durch den Sponsor ist aber absolut sinnvoll und wird auch von der FDA explizit empfohlen [6]. So sagt die FDA Guidance for Industry *"Oversight of Clinical Investigations"* ausdrücklich: *"Sponsors should evaluate CRO compliance with regulatory requirements and contractual obligations in an ongoing manner. For example, sponsor oversight of monitoring performed by a CRO may include the sponsor's periodic review of monitoring reports and vendor performance or quality metrics and documented communication between the sponsor and CRO regarding monitoring progress and findings"* [7].

Der periodische Review von Monitorberichten durch den Sponsor NACH der Finalisierung durch die CRO ruft auf CRO Seite verständlicherweise keine Begeisterung hervor, ist aber durchaus empfehlenswert. Denn er erlaubt dem Sponsor, sich ein Bild vom aktuellen Stand der Studie, von der Situation an den Zentren und von der Arbeit der CRO zu machen. Das Monitoring und das dazugehörige Berichtswesen (Erstellung von Berichten, Review und Finalisierung) ist quasi ein „Spiegelbild" für die Qualität der Arbeit der Prüfzentren und der Qualität der CRO sowie von deren Clinical Research Associates (CRAs), Lead CRAs und Projektleitern.

Voraussetzung ist allerdings, dass die CRO die Monitorberichte zeitnah reviewt und finalisiert und dem Sponsor zur Verfügung stellt und der Sponsor „sein" Review ebenfalls zügig durchführt und an die CRO kommuniziert. Es nutzt nicht viel, wenn der Sponsor mehrere Monate alte Monitorberichte reviewt, denn damit ist viel Zeit verloren gegangen für Corrective and Preventive Actions (CAPA Prozesse). Der Idealzustand wäre ein – zumindest annähernd – *real-time access to quality data*. Dies wird auch in der FDA Guidance for Industry *"Oversight of Clinical Investigations"* nochmal ausdrücklich betont: *"Monitoring documentation should be provided to appropriate management in a timely manner for review and follow-up, as indicated"* [7].

Anhand von Monitorberichten lässt sich nicht nur der Fortgang der Studie, der Stand der Rekrutierung, das Auftreten von AEs/SAEs, die Zahl von Studienabbrechern und die Performance der Prüfzentren (Qualität der Dokumentation, Drug Accountability, Prüfplan- und/oder GCP Verletzungen etc.) ablesen, sondern auch die Performance der CRO selbst. Durch die stichprobenartige Durchsicht von Monitorberichten lässt sich recht zuverlässig auf die Qualität des Monitorings und der Reviews auf CRO Seite schließen. Besonderes Augenmerk sollte man dabei auf die Vollständigkeit, Plausibilität und Genauigkeit der Berichte legen, auf die Einhaltung der Timelines von Monitorbesuchen, Berichtserstellung, Review und Finalisierung, auf Konsistenz der Berichte mit Monitoring Plan und Annotated Reports, auf die Nachverfolgung, ggf. Escalation und Lösung von Issues sowie auf die länderübergreifende Einhaltung von Standards im Monitoring und Monitoring Berichtswesen.

## Zusammenfassung

Der Trend zum Outsourcing in der klinischen Forschung hält weiter an. Hat der Sponsor die Qualitätssicherung, sprich die CRO Oversight, in der Vergangenheit oftmals eher „lässig" gehandhabt und kam es dadurch des Öfteren im späten Stadium der Studiendurchführung oder sogar lange nach Studienabschluss zu bösen Überraschungen hinsichtlich der Datenqualität, ist er durch das Addendum der ICH-GCP Guideline E6 (R2) nun explizit in die Pflicht genommen, eine CRO Oversight durchzuführen. Entweder stellt der Sponsor hierfür ausreichend Ressourcen im eigenen Unternehmen zur Verfügung oder er besetzt die Rolle mit einem externen CRO Oversight Specialist.

Es ist wichtig, dass der CRO Oversight Specialist in der frühen Phase der Vertragsgestaltung mit der ausgewählten CRO eingebunden wird. Inhalt und Umfang des Oversight sollten im Laufe der Verhandlungen zwischen Sponsor und CRO klar definiert und in einem CRO Oversight Plan festgehalten werden. In diesem Plan, der für eine gute, erfolgreiche und komplikationsfreie Kooperation unerlässlich ist, gehört auch die Festlegung von Kommunikationswegen sowie die Definition der anzuwendenden SOP's, Prozesshandbücher und KPI's.

Das Kernelement für eine gelungene CRO Oversight ist der zeitnahe Review der Monitorberichte. Hieraus lassen sich diverse Qualitätsparameter für die laufende klinische Studie ablesen: Einhaltung des Prüfplans, Verlauf der Patientenrekrutierung, Qualität der dokumentierten Daten, Patienten Metrics (Protocol Deviations, Missed Visits, AEs, Withdrawals etc.) sowie Compliance und Effizienz des Prüfzentrums und Performance der CRO. Um jedoch die Angaben im Monitorbericht richtig interpretieren zu können und die richtige Balance zwischen „Micromanagement" und „Laissez-faire" zu finden, muss der CRO Oversight Specialist über ein hohes Maß an Fachkompetenz, über ausreichend Erfahrung im CRO Oversight Business sowie über Fingerspitzengefühl im Umgang mit den Mitarbeitern der CRO verfügen. Nur so kann eine effiziente und partnerschaftliche CRO Oversight gelingen. |

**Quellen**


[1] ICH Guideline For Good Clinical Practice E6(R1), 1996; available from: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf (letzter Aufruf: 12.02.2018).

[2] Integrated Addendum to ICH E6 (R1): Guideline For Good Clinical Practice E6(R2), November 2016; available from: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2__Step_4_2016_1109.pdf (letzter Aufruf: 12.02.2018).

[3] Hennig M et al. Current practice and perspectives in CRO Oversight based on a survey performed among members of the German Association of Research-Based Pharmaceutical Companies (VFA). Published online January 26, 2017; available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5278541/ (letzter Aufruf: 12.02.2018).

[4] Nehrdich, D. Successful CRO Oversight: Mission Impossible? Pharmazeutische Medizin 2015; 17(2); available from: http://waife.com/home/wp-content/uploads/2015/09/PM_0215-p68-73-NEHRDICH.pdf (letzter Aufruf: 12.02.2018).

[5] Hatcher A, Hughes J. Applying Best Practices from Other Industries to Sponsor-CRO Relationships. Published online January 31, 2016; available from http://www.pharmoutsourcing.com/Featured-Articles/182575-Applying-Best-Practices-from-Other-Industries-to-Sponsor-CRO-Relationships/ (letzter Aufruf: 12.02.2018).

[6] Morgan C. Bringing Transparency and Collaboration to CRO Oversight. Published online November 17, 2015; available from: http://www.contractpharma.com/issues/2015-1-01/view_features/bringing-transparency-and-collaboration-to-cro-oversight/ (letzter Aufruf: 12.02.2018).

[7] Guidance for Industry: Oversight of Clinical Investigations—A Risk-Based Approach to Monitoring. FDA, August 2013; available from: https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM269919.pdf (letzter Aufruf: 12.02.2018).

[8] Comprehend Systems. CRO Oversight Benchmark Report. Published online November 21, 2016. URL: https://www.comprehend.com/2016-cro-oversight-benchmark-report/ (letzter Aufruf: 12.02.2018).

[9] Hennig M et al. Current practice and perspectives in CRO Oversight based on a survey performed among members of the German Association of Research-Based Pharmaceutical Companies (VFA). Published online January 26, 2017. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5278541/ (letzter Aufruf: 12.02.2018).


## AUTOREN

**Dr. Andreas Kolt,** Studium Humanmedizin in Frankfurt am Main, Approbation 1989, Tätigkeit als Prüfarzt Phase 1 Studien (1989–1991), Projektmanagement klinischer Studien Phase 2 und 3 für Dr. Kade Pharmazeutische Fabrik, Schering AG und SCIL Biomedicals (1991–2003), Monitoring und wissenschaftliche Betreuung der „Heroinstudie" im Auftrag des Bundesgesundheitsministeriums (2003–2008), Gründer und geschäftsführender Gesellschafter der Monitoring Services GmbH (bis 2014).

Kontakt:
kolt@institut-gesundheit.de

**Tom Chilcott** begann seine Karriere 1972 in der pharmazeutischen Industrie in verschiedenen Positionen im Marketing. In den Verantwortungspositionen entstand der Wunsch, Personal für die pharmazeutische Industrie auszubilden und zu trainieren. Aus dieser Vision entstand 1989 das Unternehmen Pharmaakademie. Dieses Unternehmen führte Tom Chilcott erfolgreich bis Dezember 2014. Seit Januar 2015 ist er geschäftsführender Gesellschafter der Monitoring Services GmbH in München, die im Bereich Personal und Dienstleistung im Bereich Life Science tätig ist.

Kontakt:
tom.chilcott@monitoring-services.de

Deutsche Diabetes Gesellschaft

# „Eine neue Kategorie von Medizinprodukten entsteht“

»Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) hat für „digitale Medizinprodukte“ eine eigene Kategorie gefordert. „Mit digitalen Medizinprodukten entsteht eine neue Kategorie von Medizinprodukten, die in die ärztliche Therapie eingreifen, indem sie selbst therapeutische Empfehlungen geben“, sagte DDG-Präsident Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland zum Deutschen Diabetes Kongress Mitte Mai 2018 in Berlin. Diabetes sei eine „Modellkrankheit für die Digitalisierung“, da Patienten ständig messen und Daten erheben. Digitale Medizinprodukte müssten dabei eigene Zulassungs- und Überwachungskriterien haben. […]

Seine Forderung: „Wir müssen von ärztlicher Seite einen Katalog entwickeln, welche Kriterien neue digitale Medizinprodukte erfüllen müssen, damit ein Algorithmus auch nachvollziehbar ist und gute von schlechten Algorithmen unterschieden werden können.“ Die Kriterien müssten dabei gemeinsam mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) erarbeitet werden. Die DDG arbeite bereits an einem Katalog, der dann mit dem G-BA abgestimmt werden solle.«

*Aus einer Meldung des Bundesverbands Medizintechnologie e.V. (BVMed) vom 3. Mai 2018. Die vollständige Meldung ist verfügbar unter www.bvmed.de über das Menü „TECHNOLOGIEN > Magen & Darm“ (letzter Aufruf: 30.05.2018).* *BöBü*

Kontinuierliche Glukosemessung für Diabetiker [BVMed/Abbott].

## Providing Cookies Earns a Better Result!

»New research […] shows that teachers who reward their students with chocolate cookies can score significantly better in evaluation surveys. The study is by Dr Christina Massoth and Dr Manuel Wenk together with colleagues at Department of Anaesthesiology, Intensive Care and Pain Medicine, University Hospital of Muenster, Muenster, Germany.

[…] End-of-course evaluation of teaching (SETs) surveys are widely used and taken seriously [as for the teachers’ career development].

[…] The team conducted a randomised, controlled trial using a group of 118 undergraduate third year medical students who were randomly allocated into 20 groups. […] The authors found that those groups who had received cookies evaluated their teachers as being significantly better than those who received nothing. They also considered their teaching materials to be better, and their summation scores for the overall quality of the course were significantly higher than those of the control group. All the results were statistically significant.«

Cookies for success

*Aus einer „EurekAlert“ Mitteilung vom 4. Juni 2018. Online verfügbar unter https://www.eurekalert.org/pub_releases/2018-06/eso-pcc060118.php (letzter Aufruf: 05.06.2018).* *BöBü*

Die Vorsitzenden von DGPharMed und GQMA im Gespräch

# Die DGPharMed kooperiert mit der GQMA im Journal „pharmazeutische medizin“

**Die German Quality Management Association e.V. (GQMA), eingeführt auch als Deutsche Qualitätsmanagement Gesellschaft e.V., und die Deutsche Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e.V. (DGPharMed), Herausgeber dieses Journals, betreiben seit 2017 gemeinsam eine Geschäftsstelle in Berlin. Diese Kooperation wird zukünftig erweitert, indem sich die GQMA mit eigenen Beiträgen am Journal „pharmazeutische medizin“ beteiligt. Nachfolgend wird die GQMA als Fachgesellschaft vorgestellt und die Vorsitzenden von DGPharMed und GQMA beantworten vier Fragen zu dieser Kooperation.**

| Eckhard Böttcher-Bühler, Redaktionsleitung „pharmazeutische medizin“, Eckental

**pharmazeutische medizin:** Ab der nächsten Ausgabe wird diese Zeitschrift – das Journal „pharmazeutische medizin“ – in Kooperation zwischen der DGPharMed und der GQMA publiziert. Von welcher Art ist diese Kooperation? Treten beide Gesellschaften dann als Herausgeber auf?

**Prof. Dr. Christoph H. Gleiter, DGPharMed-Vorsitzender:** GQMA und DGPharMed sind im vergangenen Jahr eine Kooperation eingegangen, z. B. zur Durchführung gemeinsamer Tagungen o. Ä. Diese Kooperation haben wir 2018 erweitert, in dem die beiden Gesellschaften gemeinsam ein Fachjournal herausgeben. Dieses wird im Juni 2018 noch unter dem Titel pharmazeutische Medizin erscheinen, ab der Ausgabe 3/2018 unter dem gemeinsamen Titel pm/qm. Die Leserschaft erweitert sich um die Mitglieder der GQMA. Beide Gesellschaften werden Herausgeber sein. Wie gewohnt, wird zunächst eine gedruckte Ausgabe beibehalten.

**Steffen König, GQMA Präsident:** Die GQMA hatte bis 2017 einen Newsletter, der aufgrund des hohen redaktionellen Aufwandes eingestellt wurde. Wir freuen uns sehr, unseren Mitgliedern wieder eine Zeitschrift mit aktuellen Themen und Informationen zur Gesellschaft anbieten zu können.

**pharmazeutische medizin:** Was bedeutet das für die Inhalte des Journals? Was wird sich ändern? Was können die Leser erwarten?

**Prof. Dr. Christoph H. Gleiter:** Wir erwarten uns ein breiteres Themenspektrum, insbesondere eine größere Vielfalt, die beide Leserschaften interessieren muss. Die fachlichen Belange und Interessen beider Gesellschaften überlappen sich, ohne völlig gleich zu sein.

**Steffen König, GQMA Präsident:** Die GQMA wird insbesondere Beiträge zum Thema Qualitätsmanagement liefern. Die Inhalte der pm/qm werden den Mitgliedern beider Gesellschaften die Gelegenheit bieten, auch mal über den Tellerrand zu schauen.

**pharmazeutische medizin:** Die Leserschaft wird also größer und das Themen-Spektrum breiter. Damit wird auch die Expertise der Autoren im Bereich Forschung und Entwicklung von Arzneimitteln und Medizinprodukten vielfältiger. Ist das ein „Versprechen“ an die Leser?

**Prof. Dr. Christoph H. Gleiter:** Wir erwarten mehr fachlich qualifizierte Beiträge durch den vergrößerten Autorenkreis. Die Mitgliedschaft der beiden Fachgesellschaften ist zu Beiträgen aufgerufen.

**Steffen König, GQMA Präsident:** Das breitere Spektrum ist nicht nur eine Bereicherung für die Leser. Ich kann mir gut vorstellen, dass die Bereitschaft, auch aktiv Beiträge zu dieser qualitativ hochwertigen Fachzeitschrift zu liefern, deutlich steigt.

**pharmazeutische medizin:** Wie geht es weiter? Gibt es weitere Felder für eine Kooperation zwischen der DGPharMed und der GQMA?

**Prof. Dr. Christoph H. Gleiter:** Die beiden Gesellschaften werden ihr eigenständiges Profil nicht verlieren, aber inhaltlich sehr eng zu-

sammenarbeiten. Dabei wird auch nach außen – z. B. in Stellungnahmen zu fachlichen Belangen – ein größeres Gewicht bestehen.

**Steffen König, GQMA Präsident:** Wir sind gerade in der Phase, die Möglichkeiten gemeinsamer Aktivitäten zu prüfen. Die gemeinsame Geschäftsstelle in Berlin war hierzu der erste Schritt. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, sich bei der Ausrichtung von Veranstaltungen enger abzustimmen. 2019 werden wir uns an der Jahrestagung der DGPharMed beteiligen. Unsere eigene Jahrestagung, die üblicherweise im September ausgerichtet wird, wird wegen der Europäischen QA [Quality Assurance] Konferenz, welche wir in Zusammenarbeit mit der englischen und der französischen QA Gesellschaft ausrichten, entfallen. Trotzdem wird die Eigenständigkeit beider Gesellschaften bestehen bleiben.

**Prof. Dr. Christoph H. Gleiter:** Die Jahrestagung ist in der Tat ein Bereich, in dem wir ab dem kommenden Jahr kooperieren wollen. Gemeinsame Sektionen in Kongressen und Jahrestagungen sind vorgesehen und eine zeitliche Abstimmung der Veranstaltungen. Damit können die Mitglieder zwei Fachtagungen in unmittelbarem zeitlichen Zusammenhang besuchen.

## Die GQMA im Profil

### Der „Guten Forschungspraxis" verschrieben

GQMA GERMAN QUALITY MANAGEMENT ASSOCIATION E.V.

Die German Quality Management Association e.V. (GQMA), vormals Deutsche Gesellschaft für Gute Forschungspraxis (DGGF), eingeführt auch als Deutsche Qualitätsmanagement Gesellschaft e.V., ist die größte deutsche und die zweitgrößte europäische Fachgesellschaft für das Qualitätsmanagement und die Qualitätssicherung im Bereich Forschung und Entwicklung, Herstellung und Prüfung chemischer und pharmazeutischer Wirkstoffe und Medizinprodukte. Es geht der GQMA insbesondere um die höchstmögliche Qualität bei den Prüfungsverfahren zur Abschätzung von möglichen Auswirkungen der Wirkstoffe und Medizinprodukte auf Mensch, Tier oder Umwelt.

Im Fokus der GQMA steht also die „Gute Forschungspraxis". Dieser Fachbegriff beschreibt eine Mischung aus gesetzlichen Anforderungen und freiwilligen Maßnahmen, denen die Personen folgen, die sich mit der Forschung und Entwicklung von chemischen Stoffen (vorwiegend, aber nicht nur Arzneimittel und Pflanzenschutzmittel) befassen. Die gesetzlichen Anforderungen und freiwilligen Maßnahmen sollen sicherstellen, dass die Prüfungen nach zuverlässigen und nachvollziehbaren Verfahren geplant, durchgeführt, ausgewertet, berichtet und archiviert werden, und dass Entscheidungen, die sich auf die Ergebnisse solcher Prüfungen stützen, gut begründet und von hohem wissenschaftlichen Wert sind. Der Begriff umfasst somit Gute Laborpraxis (GLP – Good Laboratory Practices), Gute Klinische Praxis (GCP – Good Clinical Practices), Gute Herstellpraxis (GMP – Good Manufacturing Practices) und andere Gute Praxis-Methoden.

### Die Ziele der GQMA

Zu den Zielen der GQMA zählt im Besonderen die Förderung des wissenschaftlichen Informations- und Meinungsaustausches sowie die Förderung der zweckspezifischen Aus- und Fortbildung. Dazu kooperiert die GQMA mit nationalen und internationalen Organisationen und strebt stets eine angemessene Vertretung in deren Gremien an.

Die GQMA pflegt zudem Kontakte mit staatlichen Stellen und Behörden sowie mit dem Gesetzgeber und seinen Verwaltungen im Sinne der Zielsetzung der Gesellschaft. Dazu werden aktuelle Themen in den GQMA-Arbeitsgruppen (siehe weiter unten) der jeweiligen Arbeitsgebiete beurteilt und Stellungnahmen dazu erarbeitet und publiziert.

Verbindungen bestehen auch zu nahestehenden nationalen und internationalen Fachverbänden im weiten Feld des Quality Managements. Dies dient der Zusammenarbeit bei Kongressen und der Beurteilung von Guidelines aus den verschiedenen GxP Bereichen.

### Die Organe der Gesellschaft

Die Organe der Gesellschaft sind die Mitgliederversammlung, der Vorstand, der erweiterte Vorstand und die Arbeitsgruppen.

Die Mitgliederversammlung setzt sich aus den Mitgliedern der Gesellschaft zusammen; eine ordentliche Mitgliederversammlung findet mindestens einmal jährlich statt.

Der Vorstand der GQMA besteht aus dem/der Präsidenten/in (z. Z. Steffen König, Mannheim), dem/der Schatzmeister/in (z. Z. Christiane Hartlieb-Wallthor-Sano, Monheim) sowie zwei Vize-Präsidenten/innen (z. Z. Holger Uhde und Andreas Henrichs, beide Frankfurt am Main). Sie werden für die Dauer von zwei Jahren von der Mitgliederversammlung gewählt.

Der erweiterte Vorstand besteht aus dem Vorstand, den Leitern/innen der Arbeitsgruppen, dem/der jeweils letzten Präsidenten/in sowie allen Ehrenpräsidenten/innen. Dem erweiterten Vorstand obliegt die inhaltliche Ausrichtung der Gesellschaft.

Für die Umsetzung der Gesellschaftszwecke werden die Arbeitsgruppen tätig. Sie werden durch Beschluss des erweiterten Vorstands gegründet. Ihre Leiter/innen werden aus der Arbeitsgruppe heraus für jeweils zwei Jahre gewählt und vom Vorstand bestätigt.

Die GQMA hat derzeit 13 Arbeitsgruppen eingesetzt:

- GCP-Qualitätsmanagement (Leiter: Andreas Horstmann, Hamburg)
- GCP: Clinical Operations (Leiterin: Dr. Katja Neuer, Mönchengladbach)
- Pharmakovigilanz (Leiterin: Dr. Bianca Scholz, Bensheim)
- GLP: Qualitätssicherung / Überwachung (Leiterin: Frauke Hermann, Rossdorf)
- GMP (Leiterin: Dr. Nadine Frankenberg, Birsfelden, Schweiz)
- Archivierung (Leiterin: Anne Schramm, Berlin)
- EDV (Leiter: Daniel Caparrós, Darmstadt)
- GLP-Analytik (Leiter: Andreas Henrichs, Frankfurt am Main)
- GLP: Ökotoxikologie (Jürgen Neuss, Frankfurt am Main)
- Freilandprüfungen (Peter Kaluza, Fürfeld)
- Medizinprodukte (MP) (Leiter: Markus Hahn, Kassel)
- Quality Risk Management (Leiterin: Dr. Marion Pillwein, Muntlix, Österreich)
- GDP (Leiter: Björn Niggemann, Buchs SG, Schweiz)

### GQMA Schulungen und Kurse

Zur Aus- und Fortbildung bietet die GQMA Schulungen und Kurse an, die verschiedene Schwerpunkte umfassen. Diese sind:

- Basis-Kurs Auditor in der klinischen Entwicklung von Arzneimitteln und Medizinprodukten
- Kommunikationsstrategien im Audit
- Auditor in der Pharmakovigilanz
- Audits von IT-Systemen
- GLP Basistraining

### Die Geschichte der GQMA

Die GQMA wurde 1995 durch vierzehn Fachkräfte gegründet – Mitglieder einer bis dahin bereits mehrjährig tagenden informellen Diskussionsrunde zum Thema Qualitätsmanagement.

Inzwischen zählt die GQMA über 1.000 Mitglieder – vorwiegend aus Deutschland, aber auch aus der Schweiz, Österreich, den Niederlanden, Spanien, Frankreich und den USA.

Die Mitglieder arbeiten in Forschungs- und Entwicklungsabteilungen und Laboratorien der Industrie, in Auftragsinstituten, Kliniken und Behörden. Neben Mitarbeitern aus Abteilungen zur Qualitätssicherung (QS) vereint die GQMA auch Prüfleiter und Prüfärzte, Leiter von Prüfeinrichtungen, Archivare, Monitore und andere – allesamt mit dem gleichen Interesse an guter Qualität in ihren Aufgabenfeldern.

### Einladung zur GQMA Jahrestagung

Der Vorstand lädt die Mitglieder der GQMA und alle Interessierten zur 23. Jahrestagung ein, die vom 20. bis 21. September 2018 im Maritim-Hotel in Bonn stattfinden wird.

*Die Website www.gqma.de bietet weitere Informationen zur GQMA und deren Jahrestagung. BöBü*

---

## Die DGPharMed im Profil

Die Deutsche Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e.V. (DGPharMed) ist eine medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaft in der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften). Die DGPharMed verfügt über umfassende Kompetenzen in allen Bereichen der Pharmazeutischen Medizin.

### Pharmazeutische Medizin – ein komplexes Fachgebiet

Die Pharmazeutische Medizin ist ein komplexes Fachgebiet, das sich mit der Erforschung und Entwicklung von Arzneimitteln und Medizinprodukten befasst sowie mit der Nutzen/Risiko-Bewertung, der Zulassung und Überwachung sowie mit der sachgerechten Information und medizinischen Kommunikation dazu. Dabei treffen Höchstleistungen in Forschung und Entwicklung auf weitreichende und tiefgreifende regulatorische Anforderungen – ein Spannungsfeld voller Herausforderungen und Hürden.

### Die DGPharMed als solide Plattform

In diesem Spannungsfeld ist die DGPharMed eine solide Plattform. Sie fördert und profiliert die Pharmazeutische Medizin durch die Weiterentwicklung von Standards, Kompetenz und ethischer Integrität dieser Fachdisziplin. Sie bringt ihren Sachverstand und ihr Gewicht bei Ministerien, Behörden und Kommissionen ein, pflegt Kontakte zu Meinungsbildnern und Entscheidern und nimmt Einfluss auf Entscheidungsprozesse im Sinne ihrer Mitglieder. Zum Meinungs- und Erfahrungsaustausch organisiert die DGPharMed regelmäßig Kongresse, Tagungen und Arbeitskreis-

sitzungen. In Seminaren bietet sie fachliche Fort- und Weiterbildung zum Erwerb fundierter theoretischer und praktischer Grundlagen in den jeweiligen Themengebieten.

### Die Mitglieder geben und nehmen

Ihren Mitgliedern steht die DGPharMed zur Seite und unterstützt sie beim Einstieg in den Beruf und bei der Ausübung ihrer beruflichen Aufgaben und Pflichten. DGPharMed-Mitglieder können eigene fachliche und berufliche Fragen in die DGPharMed einbringen, sie mit Fachkollegen erörtern und gemeinsam Lösungswege erarbeiten. Aktuelle Themen und Trends werden von Mitgliedern in Fachbereichen, Projektgruppen, Arbeitskreisen und anderen Initiativen der DGPharMed verhandelt; die dazu erarbeiteten Positionen werden mit allen DGPharMed-Mitgliedern geteilt, z. B. über das Journal der DGPharMed, das allen Mitgliedern regelmäßig zugestellt wird. Das Journal bietet Fachbeiträge zu allen Fragen aus der Welt der Pharmazeutischen Medizin.

Die Mitglieder – rund 1.300 – stammen aus Pharma-, Biotech- und Medizinprodukte-Unternehmen, Contract Research Organisations (CROs), aus Forschungsinstituten, Universitäten, Kliniken und Praxen, klinischen Prüfzentren, Behörden und Kanzleien und aus anderen Einrichtungen des Gesundheitswesens.

### Eine lange Geschichte

Die Geschichte der DGPharMed reicht bis ins Jahr 1972 zurück. Im April 1972, anlässlich des 1. Internationalen Symposiums der Association of Medical Advisors in the Pharmaceutical Industry (AMAPI) in London, England, fand sich eine Gruppe der dort vertretenen Ärzte aus der deutschen pharmazeutischen Industrie zusammen und diskutierte erstmals Pläne, in der Bundesrepublik Deutschland eine ähnliche Organisation zu gründen.

Im April 1973 wurde dann die Fachgesellschaft der Ärzte in der pharmazeutischen Industrie e.V. (FÄPI) anlässlich des Internistenkongresses der ‚Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin' in Wiesbaden von 16 engagierten Ärzten mit Tätigkeiten in der pharmazeutischen Industrie gegründet und der erste Vorstand gewählt.

Im Jahr 1996 wurde die FÄPI in DGPharMed umbenannt. Diese Umbenennung ging mit der Erweiterung des Aufgaben- und Wirkungsspektrums nach innen und nach außen einher und reflektiert die internationalen Entwicklungen im neuen Fach Pharmazeutische Medizin.

Die DGPharMed kooperiert eng mit anderen Fachgesellschaften und tauscht sich auf nationaler und internationaler Ebene aus.

*Die Website www.dgpharmed.de bietet weitere Informationen zu den Aufgaben, den Zielen und dem Aufbau der DGPharmed. BöBü*

# Kontaktadresse

## Geschäftsstelle

**Deutsche Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e.V. (DGPharMed)**
Panoramastraße 1, 10178 Berlin

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

info@dgpharmed.de
www.dgpharmed.de

**German Quality Management Association e.V. (GQMA)**
Panoramastraße 1, 10178 Berlin

Tel.: +49 30 12086377
Fax: +49 30 12086378
gqma@gqma.de
www.gqma.de

Ansprechpartnerin:
Irina Handorf

What is it all about: "in vivo" studies instead of "clinical investigations"?

# Specialized Trials in Dry Powder Inhaler Development– the Introduction of "in vivo" into Clinical Research

**Working in clinical research for quite some time, the author was faced with new and apparently strange terminology when first got into contact with clinical investigations in the field of respiratory diseases. For example, the guidelines regulating the development of dry powder inhalers (DPIs)—whether they were from the EU or the USA—referred to "in vivo" studies instead of "clinical investigations" [6][13]. What that means for research and development of DPIs is explained hereafter in detail.**

| Dr. Heidrun Schwabedissen, Inamed GmbH, Gauting

## Synopsis

In order to successfully use a dry powder inhaler (DPI) and to apply the right dose of medication to the target region(s) in the lungs, several aspects have to be considered and respected. As most DPIs rely on the user's inspiratory effort to entrain powder from the device and to subsequently disperse this powder into a respirable aerosol, the characterization of the in vivo performance of a newly proposed DPI should be a part of the device development process.

Consequently, guidelines from the FDA and EMA request to supplement the knowledge about the in vitro performance of many newly proposed DPIs and the clinical efficacy and safety of the product administered via the inhalers with data obtained from in vivo device performance studies (e.g., flow-profile studies to characterize the inhalation flow rates generated by users when inhaling through the devices) in the submission dossier.

Flow-profile studies are mostly carried out with empty DPIs. Such studies are not strictly clinical in nature. They are specialized studies with human subjects to demonstrate whether a wide variety of people of different ages presenting with airway obstructions of different nature and severity can operate the test DPI properly and attain the required minimal inhalation flow rate to ensure reliable device function and efficacious drug delivery to the lungs.

## Introduction

Guidelines regulating the development of dry powder inhalers (DPIs)—whether they were from the EU or the USA—referred to "in vivo" studies instead of "clinical investigations" [6][13]. The term "in vivo" (Latin for "within the living") usually describes research using whole, living organisms, as opposed to experimenting on tissue extracts, dead organisms or in test tubes (in vitro), and not clinical investigations in a strict sense.

Therefore, I initially asked myself if the authors of the guidelines possibly did not really know what they were writing about. However, I knew from experience that guidelines established for and applied in clinical research are documents written by people who know exactly the subtlety of their field of work, the particulars to consider, and which investigations to demand. On closer inspection, I would realize that the unusual terminology was appropriate and just reflected one of the particular characteristics of DPI development, an extensive topic, of which I will present you some important aspects on the following pages.

As indicated by the name, DPIs are devices that deliver medication to the lungs in the form of a dry powder. The medications delivered by DPIs are meant for treatment of respiratory diseases such as asthma, bronchitis, cystic fibrosis, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), or emphysema [2].

A DPI usually requires some procedure to prepare a measured dose of powder for inhalation. The medication is commonly held either in discrete individual doses (in a capsule or blister) or in a reservoir of drug from which doses are

metered out [2]. Once loaded or actuated, the user puts the mouthpiece of the DPI into the mouth, inhales (usually sharply and deeply) and afterwards holds the breath for a certain amount of time (e.g., 5 to 10 seconds). Compared to metered dose inhalers (MDIs), DPIs can deliver much higher drug quantities; the dose administered is usually limited by patient tolerability only [3].

Several factors have to be taken into account and respected in order to successfully use DPIs and to apply the right dose of medication to the lungs. On the one hand, pathophysiological conditions influence the dose that reaches the lungs. On the other hand, the patient itself and its individual inhalation maneuver are important factors. Too shallow and/or short maneuvers will not suffice to ensure the deposition of medication in the lower parts of the lungs and the major part of the medication might be deposited in the oropharynx. Particles deposited there do not contribute to treatment of the disease and might additionally cause unwanted side effects [1]. Moreover, it also depends on the particle size whether aerosols can be inhaled into the lungs at all. Roughly speaking, particles sized between 1 and 10 microns can be inhaled into and deposited in the lungs. Too big particles get stuck in the oropharynx. In general, the optimum aerodynamic particle size distribution for most inhalation aerosols has been recognized as being in the range of 1 to 5 microns [15].

Most DPIs rely on the user's inspiratory effort to entrain powder from the device and to subsequently de-aggregate this powder into a respirable aerosol [1]. Depending on the DPI, the de-aggregation of the powder can be strengthened by the design of the DPI itself (e.g., by mechanical means) [2]. Nevertheless, every DPI requires a minimal inspiratory flow to be generated by the patient. Insufficient inhalation flow rates may cause reduced dose delivery and incomplete de-aggregation of the powder, resulting in unsatisfactory device performance and medication effectivity [2].

## Requirements for Inspiratory Flow Rates in Clinical Investigations

### Demands made by EU and FDA Guidelines

Considering the complexity of DPIs and other products for inhalation and the enormous variety of investigations and tests to be made for such a combination of medicinal product—i.e., carrier and device—a surprisingly low number of guidelines cover this subject. Overall, two (2) different blocks have to be distinguished. Covering the US, respectively the FDA area, only one (1) draft guideline, dating back to 1998, exists [13]. With regard to the EU, the European Medicines Agency's (EMA) committee responsible for human medicines CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) has issued three (3) guidelines over the past years [4][5][6]. The wording "surprisingly low number of guidelines" used above, is relativized once the full texts and numerous references within these guidelines are considered. Cross-references are given to asthma and COPD guidelines [16][17] as well as to the requirements for the development of new active substances [16][18] and statistical aspects to be considered [19][21].

Common to the guidelines from both provenances (FDA and EU) is the request to supplement the knowledge about the in vitro performance of a newly proposed DPI—here particularly the flow-dependent particle size distribution of the product—and the clinical efficacy and safety of the product administered via the inhaler with data obtained from in vivo device performance studies (e.g., flow-profile studies to characterize the inhalation flow rates generated by users when inhaling through the device) [6][13]. Such studies may only be omitted if certain criteria are fulfilled. In vivo performance data should be related to the results of the in vitro tests in the submission dossier.

### Planning and Conduct of Flow-Profile Studies

The above mentioned inhalation flow rates have to be in a cer-

tain range, respectively, have to correlate with the respective DPI to ensure that dose delivery and de-aggregation of the powder are as projected.

During the clinical investigation phase prior to marketing approval, a generic DPI is usually compared with the original device. Subject populations selected for the clinical trial should reflect the patient population(s) in whom the proposed DPI is planned to be used when marketed. Very often, especially when comparability of the new DPI with the original device is to be demonstrated, the inspiratory performances of asthmatic patients and patients suffering from COPD and/or emphysema are compared to the performance of subjects who are in full command of their inspiratory abilities (i.e., healthy subjects). Depending on the user population planned, the inclusion of asthmatic children might be a sensible approach. As the prevalence of asthma in children mounts up to 15% and the majority of those children develop the disease within the first five years of their lives [22], even the participation of young children—starting at four years of age—in flow-profile studies with DPIs may be perfectly reasonable.

Most of the flow-profile studies are carried out with empty DPIs. Sometimes, for physical reasons, the DPIs still contain the carrier (e.g., lactose) but not the active substance. To conduct a flow-profile study with an entirely loaded DPI is unacceptable, since subjects will usually be asked to inhale multiple times through each device tested. Thus, the drug dose applied during flow-profile measurement would most probably exceed the total recommended daily dose of the drug inhaled, even in very ill patients.

As flow-profile studies aim to assess inspiratory flow-profile parameters without direct benefit for the study subjects, any potential risk arising from the subjects' participation in the investigation must be carefully assessed and found acceptable for all subject groups to be included. Modest risks, such as risks related to short-term withholding of bronchodilation medication or the exposure to salbutamol for determination of COPD/asthma disease status for example, must be carefully considered at the beginning of every new study. Authorities especially emphasize the necessity to explain these risks to any potential study participant. However, the overall risk/benefit ratio of such a flow-profile study is usually considered favorable.

**Regulatory Environment**

According to the MEDDEV 2.1/3 guideline and the FDA draft guidance on MDIs and DPIs, DPIs are classified as medicinal products and not as medical devices [7][13]. Flow-profile studies, however, are performed using either empty (filled with empty blisters or other cavities only) or at least drug free (containing the carrier only) inhalers. Depending on which possibility is chosen when conducting a flow-profile study, different regulations have to be respected.

If the flow-profile study is conducted with empty DPIs, it is to be performed according to all the applicable legal and normative regulations for clinical investigations on medical devices. On the contrary, DPIs still containing the carrier are considered drug products. In Germany, flow-profile studies with such devices must be performed according to the (German) Drug Law (AMG) and its completing GCP ordinance [13][14]. Besides the Declaration of Helsinki, which has to be respected regardless of whether a drug or a device is investigated, the (German) Medical Device Law (MPG), the DIN EN ISO 14155, the MPG-completing ordinances and the new EU regulation 2017/745 [8][9][10][11][12] have to be respected in investigations with medical devices in Germany.

The clinical development plan of any DPI, indicating progression from exploratory to confirmatory studies, respectively investigations should, in the best case, already contain a description of the flow-profile study planned—additionally indicating whether empty or drug free inhalers will be tested. Ideally, the resulting applicable laws should also already be mentioned then.

Usually, manufactures of DPIs are pharmaceutical companies and not manufacturers of medical devices. The differences in documents to be provided and statements to be given as well as the slightly different processes in clinical investigations according to medical device law as compared to studies with drugs might easily overwhelm people not familiar with this subject. Specific Contract Research Organizations (CROs) have a long-standing expertise in these topics, however, and are therefore capable of providing sponsors with adequate advice on design and conduct of any flow-profile study planned with a DPI.

**Statistical Considerations**

As stated in Annex XV of the EU regulation 2017/745, clinical investigations on devices shall be performed on the basis of an appropriate plan of investigation reflecting the latest scientific and technical knowledge and defined in such a way as to confirm or refute the manufacturer's claims regarding the safety, performance and aspects relating to benefit-risk of devices. The clinical investigations shall include an adequate number of observations to guarantee the scientific validity of the conclusions. The rationale for the design and chosen statistical methodology shall be presented [12].

Resulting from these demands, it is self-evident that a sufficient number of subjects from every of the above mentioned single groups, i.e., the intended users, have to be enrolled into a flow-profile study [20]. Moreover, a sufficient (i.e., a representative) number of investigational and, if applicable, comparator devices, have to be subjected to such a flow-profile study [12].

The study itself shall be performed in a clinical environment that is representative of the intended normal conditions of use of the device in the target patient population [12]. Like this, scientifically valid measurements can be obtained to reflect the rate and extent to which any statistical statement can be made. Commonly, flow-profile studies are evaluated using descriptive statistics. If possible, however, also the option to go for a non-inferiority trial should be considered. The higher power of the statistical statement obtained from such a trial might very likely redeem the higher number of subjects to be enrolled and the resulting higher costs of the clinical investigation [21].

Often the peak inspiratory flow rate (PIF) is chosen as primary endpoint. Various other parameters can serve as secondary endpoints, such as the (total) inhaled volume, maximum and mean flow rate, time to reach PIF, peak pressure drop, pressure drop acceleration rate, overall inhalation time and number of subjects reaching a certain minimum flow rate, etc.

## Emptying and Modification of DPIs

Commercially obtained DPIs have to be emptied, respectively de- and re-blistered, in accordance with Good Manufacturing Practice (GMP). Specialized contract manufacturers provide this service.

Empty DPIs then have to be modified to allow for flow-profile measurements. Several methods have been developed so far; however, most of them modify the DPI in such a way that the device can no longer be used in accordance with its Instructions for Use (IFU). Moreover, such modifications very often restrict the user directly or indirectly in their ability to perform the inhalation maneuver.

Only some modification methods permit the recording of flow-profiles without influencing the subject's inhalation maneuver and the flow parameters. Using one of such methods, a tiny hole is drilled in the vicinity of the DPI's mouthpiece in order to insert a small cannula. Via a small tube, this cannula is connected to a pressure sensor, which is likewise connected to a PC. Thus, the pressure drop at the DPI's mouthpiece can be measured during the inhalation maneuver and—with the help of a previously generated flow-pressure correlation curve—converted into the required flow profile by a designated software application. The inhalation maneuver is similar to a normal one—as performed daily in considerable number with any marketed DPI all over the world—and does not impose any additional burden on the subject. As a result, flow-profile studies using such a method can also include additional in vivo investigations, e.g., assessments of device handling and/or preference, etc.

## Results from Flow-Profile Studies

The outcome of flow-profile studies typically demonstrates whether a wide variety of people of varying ages presenting with airway obstructions of different nature and severity can operate the test DPI properly and attain the required minimal inhalation flow rate to ensure reliable device function (trigger release or actuation) and efficacious drug delivery to the lungs.

As with all in vivo device performance studies, flow-profile studies expand the knowledge about the device to be developed and as such are often needed for marketing approval when the safety and performance of a DPI have to be established. Thus, manufacturers of new DPIs should keep in mind this important aspect of device development.

## Conclusion

At the beginning of this paper, we wondered why certain studies

ANZEIGE

during DPI development are considered in vivo studies as opposed to clinical investigations. From what we have read so far, we can understand why this term is appropriate.

For one thing, the term in vivo is used to set these investigations apart from the in vitro research commonly used for inhaler characterization. The regulations concerned stress that during the development of a new DPI not only the in vitro but also the in vivo performance of the device may need to be characterized, e.g., in flow-profile studies.

On the other hand, many of such studies also have to be separated from clinical investigations in a strict sense. As mentioned above, flow-profile studies are carried out in human subjects but usually no drug substance is applied. These studies are neither aimed at providing any personal benefit, relief, or healing effect, nor do they intend to assess metabolic functions. Neither are the distinct performance criteria of medical devices, such as prevention, monitoring, treatment or alleviation of disease or injury, replacement, etc., to be applied.

To put it in a nutshell, many of those in vivo studies are investigations normally known and considered pre-clinical, laboratory or in vitro research that are performed in humans. These investigations are not strictly clinical in nature but are specialized studies with human subjects during inhaler development often needed for marketing approval. |

**Acknowledgments**

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

**References**

[1] R Labiris and M B Dolovich: Pulmonary drug delivery. Part I: Physiological factors affecting therapeutic effectiveness of aerosolized medications, 2003 Dec; 56(6):588–599.
[2] Paul J Atkins, Dry Powder Inhalers: An Overview, Respiratory Care, 2005 Vol. 50, No. 10.
[3] M T Marmura and P Sheth, Targeting the Lungs, Pharmaceutical Technology 2017; 41(9):26–29.
[4] CHMP/QWP/49313/2006, Guideline on the pharmaceutical quality of inhalation and nasal products.
[5] CHMP/EWP/48501/2008, Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OI) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD).
[6] CPMP/EWP/4151/2009, Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OI) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents.
[7] MEDDEV 2. 1/3 rev 3-12-2009; Borderline products, drug-delivery products and medical devices incorporating, as an integral part, an ancillary medicinal substance or an ancillary human blood derivative (B.2.1 Examples of drug-delivery products regulated as medicinal products).
[8] Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. World Medical Association, Fortaleza 2013.
[9] DIN EN ISO 14155:2011, Clinical Investigation of Medical Devices for Human Subjects—Good Clinical Practice.
[10] German Medical Device Law – MPG.
[11] MPKPV – Ordinance on Clinical Investigations with Medical Devices.
[12] 2017/745 EU Regulation of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on Medical Devices.
[13] German Drug Law – AMG.
[14] GCP-V—Ordinance on Good Clinical Practice.
[15] FDA Draft Guidance for Industry, Metered Dose Inhaler (MDI) and Dry Powder Inhaler (DPI) Drug Products; Chemistry, Manufacturing, and Controls; Documentation; November 13, 1998.
[16] CPMP/EWP/2922/01 – Note for Guidance on the Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Asthma.
[17] CPMP/EWP/562/98 – Points to Consider on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Chronic Treatment of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).
[18] CPMP/III/5378/93-Final: Note for Guidance: Replacement of Chlorofluorocarbons (CFCs) in Metered Dose Inhalation Products.
[19] CPMP/ICH/363/96: Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials.
[20] CPMP/ICH/364/96 Note for Guidance on Choice of Control Group in Clinical Trials.
[21] CPMP/EWP/2158/99 Guideline on the Choice of the Non-inferiority Margin.
[22] ISAAC Steering Committee. The ISAAC Story: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood. Asher M, Strachan D, Pearce N, et al., editors. Auckland, New Zealand: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood; 2011.

## AUTHOR

**Dr. Heidrun Schwabedissen** earned her doctorate 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 in Germany and abroad for several years, e.g., at the renowned Unité Mixte de Recherche (UMR041) of Rhône-Poulenc Agro in Lyon, France.
In 1999 she changed into clinical research. She has been working as a Medical Writer, Project Manager and Manager Clinical Affairs at CROs for more than 15 years now and gained experience in the planning, conduct and evaluation of mono- and multicenter 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.

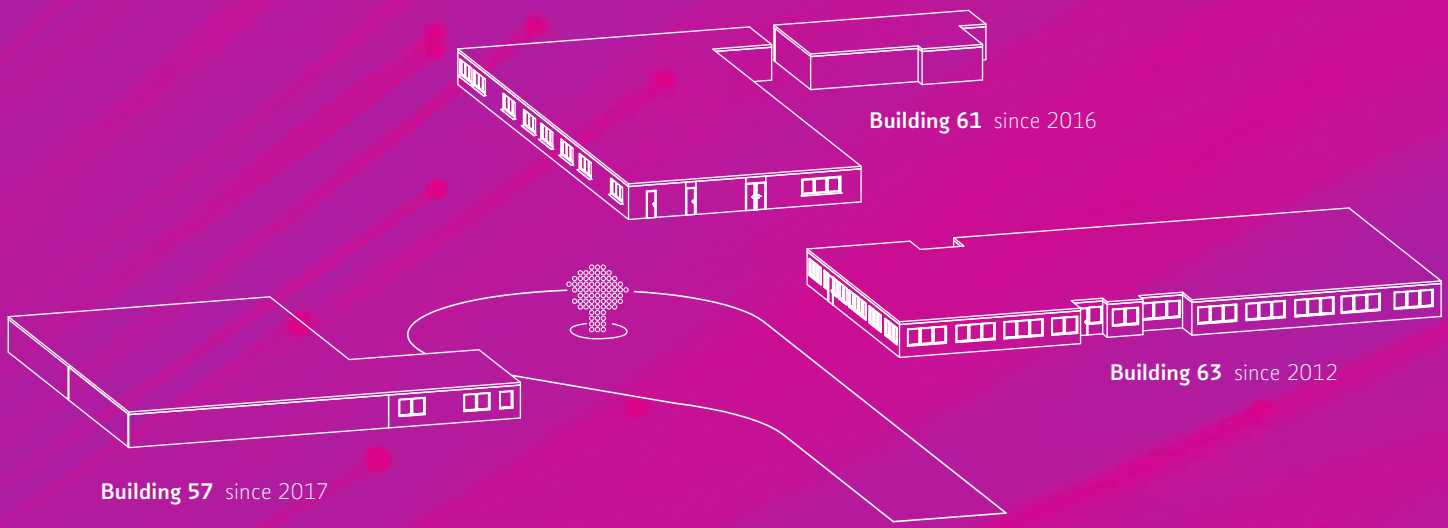
Contact:
h.schwabedissen@inamed-cro.com

mlm medical labs®

# Growth needs space

**We expanded our premises to a third building, making our working area 2400 m². MLM Kit Building was launched and we became even more flexible in providing sampling kits. Currently we are running over 130 studies in parallel and our dedicated team grew to over 50 people.**

## Staying dynamic for your trials!




**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.**

## Good Clinical Laboratory Practice

**MLM** Medical Labs GmbH
Dohrweg 63
41066 Mönchengladbach
Germany

Combined Development of a Pharmaceutical Substance and an Inhalation Device

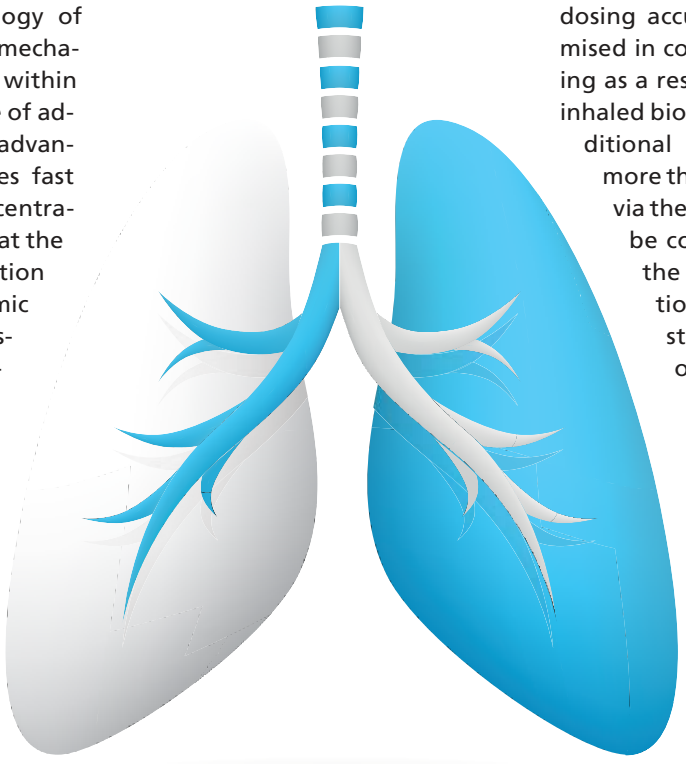
# Particularities of the Development of Inhaled Drug Products

**The clinical development of inhaled drug products includes a large number of special features in different areas: Several technical and regulatory requirements exist with regard to the combined development of a pharmaceutical substance and an inhalation device. Some special design elements apply to the conduct of clinical trials with inhaled drugs, and certain strategies to ensure quality should be pursued. Moreover, there are some important points to consider with regard to the planning of the clinical development program as a whole in relation to the mechanism of action, target patient population and label claim. Further special areas are the development of generics for inhaled formulations and the development projects where the primary goal is the systemic delivery of the active substance. A brief overview is given in this article.**

| Dr. Wolfgang Timmer, Inamed GmbH, Gauting

When the pathophysiology of the disease and the drug's mechanism of action are located within the lung, the inhaled mode of administration is particularly advantageous because it enables fast availability and high concentrations of the drug molecule at the target organ in combination with relatively low systemic exposure and related systemic side effects. In addition to the clinical advantages of topical treatment, innovator companies can obtain additional benefits in terms of specific patents associated with the inhaled formulation and delivery device.

For other therapeutic indications, when systemic delivery of the drug is required, the large surface area of the lungs may provide rapid absorption of a drug into the systemic circulation. However, recent attempts to replace intravenous (iv) or subcutaneous (sc) delivery of protein drugs or hormone replacement therapy (e.g., insulin) by the inhaled route of administration have revealed significant challenges: Amongst other things, the dosing accuracy may be compromised in comparison to sc-/iv-dosing as a result of the variability in inhaled bioavailability, and the additional cost may be so much more that the systemic delivery via the lung may be unlikely to be cost-effective [1] [2]. So, the main field of application of inhaled drugs is still the local treatment of lung diseases.



© hobbit/Shutterstock.com

The technical aspects of the inhaler device deserve special attention during the development of a novel drug-device combination. Several regulatory requirements exist with regard to the combined development of a pharmaceutical substance and an inhalation device.

## Types of inhalers

There are various different types of inhalers with different mecha-

nisms. While some inhaler devices require the patient to pump or release an actuator, others are breath-activated. The container of the inhaler or primary packaging unit of the medication may contain either a liquid drug formulation or a powder formulation.

The most common type of inhaler is the pressurized metered-dose inhaler (MDI). MDIs contain therapeutically active ingredients dissolved or suspended in a solvent with a propellant. The canister containing the medication is usually attached to a manually operated actuator with a mouthpiece. Upon actuation, the MDI releases a fixed dose of medication in aerosol form. An MDI product may release up to few hundred metered doses.

Dry Powder inhalers (DPIs) are an alternative to MDIs. There is a greater variety in design and function of DPIs as compared to MDIs. Most DPIs are driven by patient inspiration alone, but there are also systems that work with power-assistance of some type. Pre-metered DPIs contain previously measured doses in some type of units (e.g., blisters, or capsules) that are inserted into the device either during manufacture or by the patient directly before use. Thereafter, the dose may be inhaled directly from the pre-metered unit, or it may be transferred to a chamber before being inhaled by the patient. Device-metered DPIs have an internal reservoir containing sufficient formulation for multiple doses that are metered by the device itself during actuation by the patient.

Nebulizers are drug delivery devices that turn the liquid form of a pharmaceutical formulation into an aerosol (fine liquid droplets in the air). The patient inhales the nebulized medication over several minutes via a face mask or mouthpiece which does not require special coordination in contrast to the application of an MDI.

Beside these well-established inhaler types, some innovative respiratory inhalers have been introduced to the market, such as hand-held soft mist inhalers [3] or breath-actuated inhalers [4].

## Functionality of the devices and performance of the drug-device combination

The complexity of technical development and the wide array of inhaler device designs, many with unique characteristics, will present challenges in developing information in support of an application. Regardless of the inhaler design, the most crucial attributes are the reproducibility of the dose and particle size distribution. These qualities must be maintained through the expiration dating period. Moreover, the functionality of the device through its lifetime must be ensured under patient-use conditions, and this must also be demonstrated in clinical studies.

In addition to the standard chemistry, manufacturing, and controls (CMC) documentation that is generally required for new drug applications (appearance, microbial limits, impurities, drug content uniformity, et cetera), the performance characteristics of the drug-device combination must be described. This includes the determination of the emitted dose and estimation of the pulmonary deposited dose by determining the fine particle dose derived from the aerodynamic particle size distribution measured using cascade impactors [5].

In this context, the conduct of an in vivo imaging study (lung deposition study) in healthy subjects or patients using the method of gamma-scintigraphy may be useful at an early stage during the development of the drug-device combination because that method does not only allow the quantification of the delivered dose and inhaled bioavailability in a clinical setting, but does also provide valuable information on the distribution pattern (e.g., central and peripheral deposition).

For DPIs, in vitro testing and clinical testing should be performed under various flow rates and pressure drops to make sure comparable doses will be inhaled by different patients with a wide range of airflow limitations. For MDIs, spray pattern and plume geometry should also be assessed. Flow-profile studies in the target patient population(s) and device handling studies will be required for new inhaler devices independent of the drug that is being developed. The inhalation of aerosols requires consideration of several parameters, such as administration skills and techniques, for example, breath holding and its duration, the patient's inhalation maneuver and peak inspiratory flow rate, and—especially for MDIs—good coordination of aerosol release and inhalation. Further important factors are cleaning practices for the actuator, proper priming of the valve, and use of add-on devices (e.g., spacers).

## Clinical trials with inhaled drug products

These technical aspects have some impact on the design elements of clinical efficacy trials with inhaled drug products: It is very important that patients participating in a clinical trial with an inhaled drug product are adequately educated and trained about the correct inhalation technique because the effectiveness in delivering drugs to the lung depends on correctly performed inhalation maneuvers. The inclusion/exclusion criteria of the study protocol must make sure only patients who are able to demonstrate correct inhalation technique will be included in the study.

When clinical efficacy trials with inhaled drug products are conducted in the target patient population—e.g., asthma or chronic obstructive pulmonary disease (COPD)—, the clinical study protocol contains special regulations about allowed and prohibited concomitant treatments. Depending on the clinical indication, studied objective, mechanism of action

and other factors, certain concomitant treatments may not be allowed during the entire course of the study, others may be allowed if maintained on a stable dose. Some concomitant treatments such as short-acting beta agonists may be allowed during the study, but should be washed out prior to clinical endpoint measurements. It is a basic principle in clinical trials that patients with respiratory diseases are provided an MDI with a short-acting beta agonist that can be used as rescue medication whenever needed.

As always in clinical studies, the inclusion/exclusion criteria should exclude all confounding factors that might interfere with the achievement of the study objectives and any factors of risk that might jeopardize the subjects' safety. Moreover, the study population should be adequately selected to represent the target patient population.

Inhaled drug delivery systems used in adult patients may not be suitable for children (e.g., patients with pediatric asthma), so that special pediatric formulations may be required. As always, a special pediatric clinical development program will be required.

Blinding is an important issue and quality aspect in clinical efficacy trials. The blinding of studies with inhaled drugs may involve some special challenges. When there is a marked difference between the devices, a double-dummy design may be employed. Double dummy is a technique for retaining the blind, when the two treatments cannot be made identical. Subjects take two sets of treatment: either "A" (active) and "B" (placebo), or "A" (placebo) and "B" (active). Alternatively, for MDI devices, a so-called blinding device may be used which is a blinding cover which completely surrounds a container. When the systemic exposure of an investigational compound is measured during an early-phase clinical trial, due consideration must be given to the avoidance of contamination. For example, plasma sampling tubes and vials should never be placed in the same room in which inhalation is performed.

## Clinical development program of an innovative inhaled drug product

Basically, the clinical development program of an innovative inhaled drug product follows the common sequence of clinical development phases (Phases I – IV), but for inhaled drugs there are some special features that should be considered. As always, Phase-I clinical trials are conducted in healthy volunteers to evaluate safety and tolerability, but for inhaled drug products, an additional Phase-Ib safety study may have to be conducted under controlled conditions in patients with asthma or bronchial hyper-responsiveness to evaluate whether those patients may be subject to the risk of developing a paradoxical bronchoconstriction after inhalation, which may not be the situation in healthy subjects.

It is usually recommended that sufficient data on systemic exposure should be obtained in healthy subjects to support the determination of the dose range to be investigated in patients. In contrast to a systemically acting drug, the plasma levels of an inhaled compound may not be of vital importance for its local efficacy, but, nevertheless, the evaluation of the plasma concentrations in healthy subjects and patients may be important because the systemic exposure of the investigational compound may possibly be different in patients as compared to healthy subjects as a result of the pathophysiology of the disease, for example, in case of inflammation.

This can be also a safety issue. The Phase-I clinical program typically comprises ascending-dose trials. Administering higher exposure may be achieved by using higher dose strengths (higher concentrations) or by delivering multiple inhalations (higher volume), but it should be considered that increasing the number of inhalations may increase the variability in pulmonary deposition and systemic exposure.

Phase-II trials are conducted to get an initial reading of efficacy and further explore safety in relatively small numbers of patients having the disease targeted by the investigational compound, while Phase-III trials are large-scale trials to confirm efficacy and safety in outpatients suffering from the target disease.

There should be a clear understanding of the clinical dose range before long-term patient studies in outpatients are initiated. For this purpose, a dose-range finding study with generally three dose levels should be conducted during clinical Phase II in a more controlled environment. However, for some inhaled anti-inflammatory drugs, it may be difficult to demonstrate dose-response-relationships, and that is why in certain cases less than three different dose levels are investigated in clinical efficacy trials. The question of how many dose steps should be investigated in clinical Phase II and III depends on the drug's mechanism of action, pathophysiology of the disease, number of dose strengths to be developed, and regulatory requirements.

If safety and efficacy is confirmed in clinical Phase III, a novel drug product may enter the new drug application (NDA) stage. For this purpose, the applicant will submit a registration dossier to the regulatory agency. The dossier will not only contain all clinical and non-clinical data that were generated during the development process, but also data on Chemistry, Manufacturing and Controls (CMC) including comprehensive technical data on the inhalation device as outlined above.

Classical Phase IV trials are post-approval trials. Nowadays, these trials are often replaced by post-market observational studies and a pharmacovigilance program.

## Design elements of the individual clinical trials

The design elements of the individual clinical trials are determined by the study objectives which relate back to the investigational compound's mechanism of action, its duration of action, characteristics of the disease, the compound's target product profile and anticipated label claim.

A novel bronchodilator (e.g., a beta-adrenergic or anticholinergic compound) that is being developed for respiratory diseases like asthma or COPD is a typical reliever medication. For this label claim, short-term clinical trials with the endpoint lung function (generally diurnal profiles of FEV1) will be required. However, it can be anticipated that regulatory authorities will be asking for additional clinical trials to assess long-term safety and efficacy. The conduct of at least two confirmatory clinical trials with treatment duration of six months and active comparator is common practice.

When clinical trials are conducted in patients with impaired lung function, patients will generally be provided with rescue medication in addition to the study drug. As a basic principle in respiratory clinical trials, the frequency of rescue medication use must be recorded and evaluated as a secondary endpoint. In controlled clinical trials, the use of rescue medication may be regarded as an additional efficacy parameter because patients in whom the study drug shows no sufficient effectiveness may probably take more rescue medication to compensate for this.

While reliever medications treat the symptoms of asthma, controller medications help to treat the underlying inflammation of the airways. For an investigational compound with an anti-inflammatory mode of action, short-term clinical trials will not be sufficient to demonstrate clinical efficacy. For proof-of-concept trials or exploratory dose-range-finding trials, treatment duration of at least 12 weeks may be regarded as sufficient, but for confirmatory clinical efficacy trials, treatment duration of at least six months will be required. Clinical trials on long-term symptom control use standardized questionnaires to measure the adequacy of disease control, repeated assessments of lung function, exercise endurance testing, and assessment of the number and duration of exacerbations.

There are several modalities available for the objective evaluation of functional exercise capacity, such as a six-minute walk test, shuttle-walk test or the method of spiroergometry. In a spiroergometric investigation, the patient is subjected to increasing physical exercise by riding a bicycle ergometer while his lung function is measured in parallel. That method is very suitable for the standardized quantification of pulmonary functional capacity in clinical efficacy trials because it combines the measurement of respiratory parameters with endurance performance.

The evaluation of the clinical endpoint "exacerbations" requires clinical trials with treatment duration of at least six months. There may possibly be other clinical endpoints that are of special interest depending on the disease. The assessment of health resource utilization does not only reflect symptom control, but is also an important pharmacoeconomic endpoint. Moreover, there has been an increasing awareness of quality-of-life endpoints in the therapeutic area respiratory, for example, the number of nighttime awakenings in patients with asthma.

An early clinical proof-of-concept trial with an investigational compound that is supposed to display anti-inflammatory or anti-allergic properties can be conducted in selected patients with allergic asthma by using the method of controlled intra-bronchial allergen challenge. Patients have to

ANZEIGE

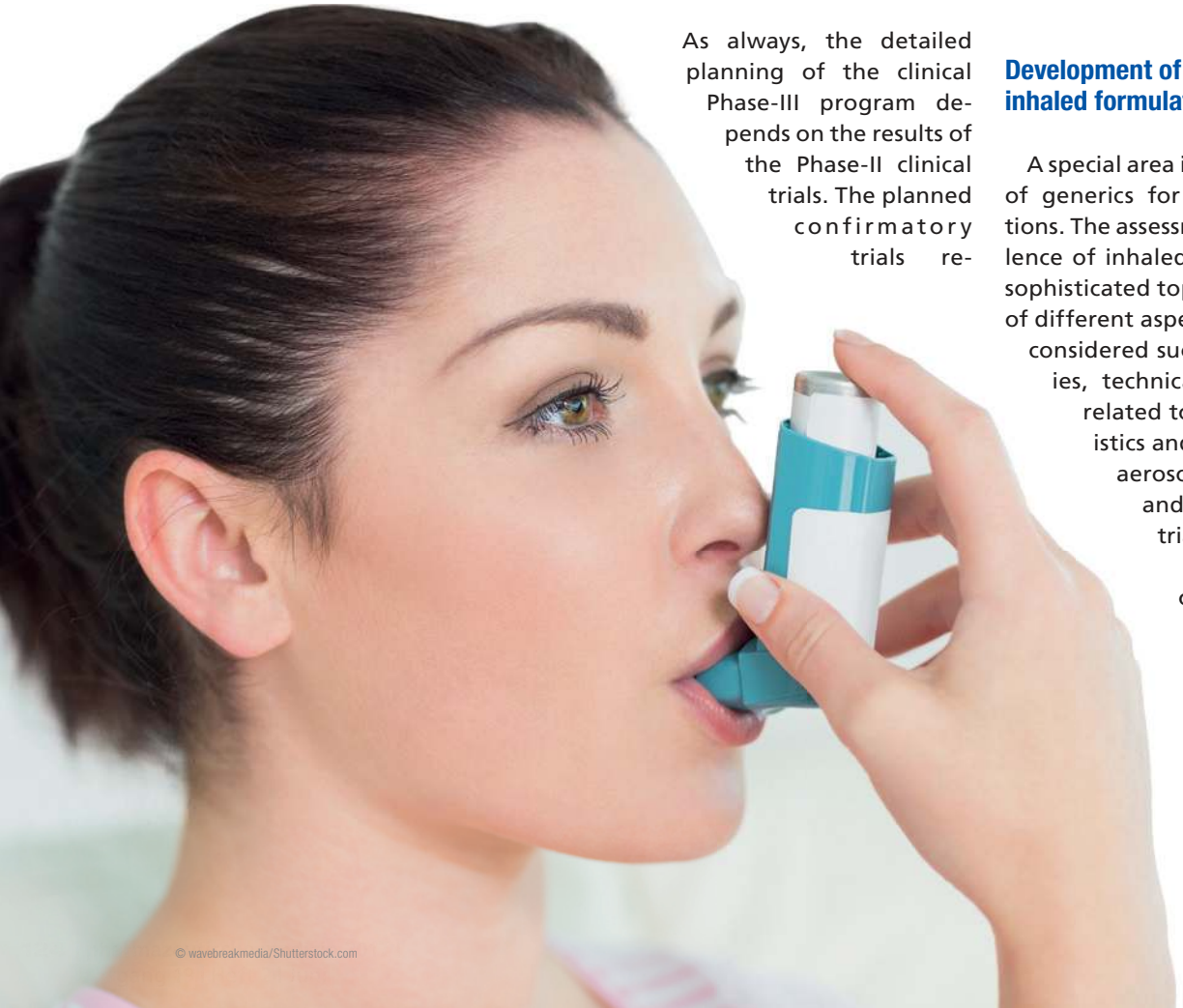
fulfill predefined inclusion criteria, for example, they must qualify for study participation by exhibiting a certain minimum effect size in early or late allergic response following initial allergen challenge at baseline. The advantages of such an experimental study design are the following: achievement of maximum severity of signs and symptoms which allows better discrimination of treatment effects, independence from environmental conditions, standardization of the study conditions, and reduction of sample size. However, such an allergen provocation study should only be conducted by highly qualified study sites for safety reasons [6].

The plan to establish a novel anti-inflammatory compound as "stand-alone" therapy in bronchial asthma or COPD requires a very good efficacy and safety profile. Alternatively, a novel anti-inflammatory compound could be positioned in moderate to severe asthma as "add-on" therapy with the intention to reduce steroid use. The correspondent study design would be a "steroid-sparing" study with treatment duration of at least 12 weeks, preferably six months. Patients would be receiving "add-on" treatment to standard care in a placebo-controlled setting. During the course of the study, the dose of the concomitant steroid treatment would be tapered down, if possible. The reduction of the steroid dose is regarded as clinical endpoint.

Disease-modifying properties would be a high-value claim for a novel inhaled drug, but is difficult to achieve. When a drug has disease-modifying properties, a particular patient would be in a better condition after discontinuation of therapy than if he had never taken the drug. The proof of disease-modifying properties requires long-term clinical trials on the rate of decline of lung function or progression of certain key parameters of the disease.

## Planning of the clinical Phase-III program, and regulatory aspects

As always, the detailed planning of the clinical Phase-III program depends on the results of the Phase-II clinical trials. The planned confirmatory trials required for dossier submission should be discussed with regulatory authorities on the occasion of the end-of-phase-II meeting. This is of particular importance for inhaled drug-device combinations because not only efficacy and safety data, but also technical aspects play an important role. Pivotal studies should be conducted in duplicate. If the pharmaceutical company strives for a worldwide marketing authorization, the clinical development program usually splits up in an EU program and a U.S. program. Regulatory processes in the U.S.—e.g., Investigational New Drug (IND) Application—and deviating regulatory demands on the designs of clinical efficacy trials frequently involve a delay and imply the need of additional clinical trials. For example, placebo-controlled studies are commonly requested by the U.S. Regulatory Authority, the Food and Drug Administration (FDA), whereas active comparators are requested by European regulatory authorities, the European Medicines Agency (EMA), and ethics committees.



© wavebreakmedia/Shutterstock.com

## Development of generics for inhaled formulations

A special area is the development of generics for inhaled formulations. The assessment of bioequivalence of inhaled formulations is a sophisticated topic. There are a lot of different aspects that should be considered such as in vitro studies, technical issues that are related to device characteristics and properties of the aerosol, imaging studies, and pharmacokinetic trials.

The development of an inhaled generic can be challenging and cost-intensive in light of the fact that the device technology and aerosol characteristics have a

significant impact on the lung deposition of the active component.

A generic drug product must be pharmaceutically equivalent to the reference product (i. e., must have the same active ingredient, dosage form, strength, and route of administration), and must be bioequivalent in terms of rate and extent of absorption of the active pharmaceutical ingredient.

Methodologies to determine bioequivalence are well established for systemically acting formulations. For inhaled drugs, there is currently no universally valid methodology, and regulatory guidance in this area has been subject to debate. On general, determination of clinical bioequivalence of inhaled drug products can be split into three approaches:

1.) lung deposition as determined by pharmacokinetics (using the so-called charcoal block method: A charcoal suspension is drunk to ensure that the swallowed portion of the drug is not being absorbed),
2.) demonstration of therapeutic equivalence, and
3.) lung deposition as determined by imaging technology.

International regulatory authorities have issued some guidance documents on the conduct of bioequivalence studies in general [7]. More specialized guidelines exist for establishing bioequivalence with inhaled drug products [8] [9] [10]. The conduct of bioequivalence trials may not only be needed in the context of the development of generics, but may also be an issue when a pharmaceutical formulation or drug-device-combination has been subject to change during the clinical development process of a new innovative compound which may often be the case with the development of new inhaled drug products.

## Summary

In light of the complexity of the topic, only a brief and very general overview could be given in this article. It should be noted that each clinical development program may have certain peculiarities that may depend on various factors. The need of certain clinical trials may be triggered by results of preceding trials. Sometimes it is necessary to perform a paradigm shift during the project development. With regard to regulatory aspects, each developer is encouraged to seek scientific advice at the competent regulatory agency. |

### References


[1] Black C, Cummins E, Royle P, Philip S, Waugh N (2007): The clinical effectiveness and cost-effectiveness of inhaled insulin in diabetes mellitus: a systematic review and economic evaluation. Health technology assessment (Winchester, England), 11 (33): 1–126.

[2] Rashid J, Absar S et al. (2015): Newer devices and improved formulations of inhaled insulin. Expert Opinion on Drug Delivery, Volume 12, Issue 6.

[3] Dalby R, Spallek M, Voshaar T (2004): A review of the development of Respimat® Soft Mist™ Inhaler. International Journal of Pharmaceutics, Volume 283, Issues 1–2:1–9.

[4] Ibrahim M, Verma R, Garcia-Contreras L (2015): Inhalation drug delivery devices: technology update. Medical Devices: Evidence and Research, 8:131–139.

[5] Committee on Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products. London, 21 June 2006. Doc. Ref. EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr. Date for coming into effect: 1 October 2006. URL: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003568.pdf (last accessed: 26.04.2017).

[6] Krug N, Hohlfeld J, Kirsten A, Kornmann O, Beeh K, Kappeler D, Korn S, Ignatenko S, Timmer W, Rogon C, Zeitvogel J, Zhang N, Bille J, Homburg U, Turowska A, Bachert C, Werfel T, Buhl R, Renz J, Garn H, Renz H (2015): Allergen-Induced Asthmatic Responses Modified by a GATA3-Specific DNAzyme. N. Engl. J. Med. DOI: 10.1056/NEJMoa1411776.

[7] Committee on Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on the Investigation of Bioequivalence. London, 20 January 2010. Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr. Date for coming into effect: 01.08.2010. URL: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf (last accessed: 26.04.2017).

[8] Committee on Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents. London, 22 January 2009. Doc. Ref. CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1. Date for coming into effect: 01.08.2009. URL: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003504.pdf (last accessed: 26.04.2017).

[9] U.S. Food & Drug Administration (FDA): Draft Guidance on Albuterol Sulfate. Recommended Apr 2013; Revised Jun 2013; Dec 2016. URL: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM346985.pdf (last accessed: 11.04.2017).

[10] U.S. Food & Drug Administration (FDA): Draft Guidance on Fluticasone Propionate; Salmeterol Xinafoate. Recommended Sep 2013. URL: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM367643.pdf (last accessed: 11.04.2017).



## AUTHOR

**Dr. Wolfgang Timmer** is a board-certified clinical pharmacologist with 24 years of work experience in clinical research. In his present position as Chief Medical Officer at Inamed GmbH, a full-service contract research organization (CRO) located in Gauting near Munich, Dr. Timmer is responsible for the planning, organization and supervision of clinical trials at all stages of clinical development. He is also acting as a consultant for drug development. To date, he has served as principal investigator for more than 200 clinical trials and has authored more than 30 peer-reviewed papers and lectures in a wide range of scientific disciplines and therapeutic areas which include clinical pharmacology, respiratory, allergy, diabetology, gastroenterology, and cardiology.

Contact
w.timmer@inamed-cro.com

# FORUM · Institut für Management GmbH

24.–27. JULI 2018 | FRANKFURT AM MAIN
**Ausbildung zum Device Master File Manager**

26. JULI 2018 | BONN
**Medizinprodukte-Studien nach CE**

8./9. AUGUST 2018 | FRANKFURT AM MAIN
**Toxicology Summer School**

17. AUGUST 2018 | KÖLN
**Medizinprodukte: Die verantwortliche Person für Regulatory Compliance**

21. AUGUST 2018 | BONN
**Locally applied, locally acting products**

29. AUGUST 2018 | FRANKFURT AM MAIN
**Prüfplanentwicklung in klinischen Prüfungen**

29./30. AUGUST 2018 | KÖLN
**All About Regulatory Affairs in Europe**

4. SEPTEMBER 2018 | FRANKFURT AM MAIN
**Labelling, UDI & Produktinformationen bei Medizinprodukten und In-vitro-Diagnostika**

4./5. SEPTEMBER 2018 | HANNOVER
**Der Drug Safety Case Manager**

4./5. SEPTEMBER 2018 | BONN
**Medizinprodukte-Crashkurs für klinische Bewertungen und Prüfungen**

10./11. SEPTEMBER 2018 | HEIDELBERG
**Qualitätsmanagement gemäß ICH-GCP in kleinen Organisationseinheiten**

18. SEPTEMBER 2018 | FRANKFURT AM MAIN
**Wissenschaftliches Schreiben in Regulatory Affairs**

19. SEPTEMBER 2018 | HAMBURG
**Tierarzneimittel: Vom „AutoGenerikum" bis zum „GenerikumPlus"**

26.–28. SEPTEMBER 2018 | FRANKFURT AM MAIN
**Der Drug Safety EXPERT**

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

# Clinrex GmbH

16. OKTOBER 2018 | MÜNCHEN
**Nicht-interventionelle Studien (NIS)**

17. OKTOBER 2018 | MÜNCHEN
**GCP Basis: › ICH-GCP inkl. Addendum**
**› EU Gesetzgebung zur klinischen Prüfung am Menschen inkl. EU Clinical Trials Regulation (536/2014)**
**› Einblick in FDA-Vorgaben**

25. OKTOBER 2018 | MÜNCHEN
**GCP Refresher:**
**› EU Clinical Trials Regulation inkl. 4. AMG-Änderungsgesetz**
**› ICH-GCP Addendum**
**› Aktuelle Fragen zu GCP/AMG**

29. OKTOBER 2018 | MÜNCHEN
**Investigator Initiated Trials (IITs)**

30. OKTOBER 2018 | MÜNCHEN
**Studienassistenz bei Sponsor/CRO: Was Sie über GCP wissen sollten**

6./7. NOVEMBER 2018 (2 TAGE) | MÜNCHEN
**Grundkurs:**
**Planung, Durchführung und Auswertung von klinischen Prüfungen**

26. NOVEMBER 2018 | MÜNCHEN
**Die klinische Prüfung in Deutschland nach der EU-Verordnung 536/2014 und dem 4. AMG-Änderungsgesetz**

10./11. DEZEMBER 2018 (1,5 TAGE) | MÜNCHEN
**Project Management in Clinical Trials/Working with CROs**

NACH VEREINBARUNG
**Biometrie leicht gemacht – inklusive CDISC-Einführung**

**Onkologie für Nicht-Mediziner**

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

**Audits und Inspektionen**

VERANSTALTER
**Clinrex GmbH**
Rosenkavalierplatz 12
81925 München
Tel.: 089 929287-0
Fax: 089 929287-50
info@clinrex.com
www.clinrex.com

# Beuth Hochschule

1. SEPTEMBER 2018 | FERNSTUDIUM
(3 PRÄSENZTAGE PRO SEMESTER IN BERLIN)
**Master-Fernstudiengang Clinical Trial Management**
Dieses Studienprogramm führt in fünf Semestern zum Master of Science im Bereich der Planung, Durchführung und Koordination Klinischer Studien. Weitere Informationen unter www.beuth-hochschule.de/ctm

1. SEPTEMBER 2018 | FERNSTUDIUM
(3 PRÄSENZTAGE PRO SEMESTER IN BERLIN)
**Master-Fernstudiengang Medizinische Informatik**
Dieses Studienprogramm führt in fünf Semestern zum Master of Science und vermittelt Medizinern und Informatikern Methoden und Werkzeuge für die Informationsverarbeitung in der Medizin. Weitere Informationen unter www.beuth-hochschule.de/medi

1. OKTOBER 2018 | FERNSTUDIENKURS
(1 PRÄSENZTAG IN BERLIN)
**Arzneimittelentwicklung**
Weiterbildungsmodul zu den Abläufen und Verfahren der Arzneistofffindung und Arzneimittelentwicklung in den verschiedenen präklinischen wie klinischen Stadien. Weitere Informationen unter www.beuth-hochschule.de/ctm

1. OKTOBER 2018 | FERNSTUDIENKURS
(1 PRÄSENZTAG IN BERLIN)
**Ausgewählte Bereiche der Informatik**
Weiterbildungsmodul zu grundlegenden Konzepten im Bereich der Informatik. Weitere Informationen unter www.beuth-hochschule.de/medi

1. OKTOBER 2018 | FERNSTUDIENKURS
(1 PRÄSENZTAG IN BERLIN)
**Datenbanken**
Weiterbildungsmodul zu Aufbau, Abfrage und Pflege sowie Modellierung und Entwurf von Datenbanken. Weitere Informationen unter www.beuth-hochschule.de/medi

1. OKTOBER 2018 | FERNSTUDIENKURS
(1 PRÄSENZTAG IN BERLIN)
**Gesundheitsökonomie und spezielle betriebswirtschaftliche Aspekte**
Weiterbildungsmodul zu den ökonomischen Zusammenhängen im Bereich des Gesundheitswesens. Weitere Informationen unter www.beuth-hochschule.de/ctm

1. OKTOBER 2018 | FERNSTUDIENKURS
(1 PRÄSENZTAG IN BERLIN)
**Medizinische Statistik**
Weiterbildungsmodul zur qualitativen und quantitativen Beurteilung medizinischer Daten nach Herkunft, Fragestellung und Qualität. Weitere Informationen unter www.beuth-hochschule.de/medi

1. OKTOBER 2018 | FERNSTUDIENKURS
(1 PRÄSENZTAG IN BERLIN)
**Project Management in Clinical Research**
Weiterbildungsmodul zum Projektmanagement speziell im Bereich der Klinischen Studien. Weitere Informationen unter www.beuth-hochschule.de/ctm

VERANSTALTER
**Beuth Hochschule für Technik Berlin, Fernstudieninstitut**

Luxemburger Straße 10
13353 Berlin
Tel.: 030 4504-2100
Fax: 030 4504-2974
fsi@beuth-hochschule.de
https://www.beuth-hochschule.de/fsi

# LuSciMED Akademie

SEPTEMBER 2018 – MAI 2019 | BUTZBACH BEI FRANKFURT AM MAIN
**8. Zertifikatslehrgang: Pharmacovigilance Manager mit TÜV Rheinland geprüfter Qualifikation**

23. OKTOBER 2018 | FRANKFURT AM MAIN
**Grundlagen der Statistik in der Klinischen Forschung**

5./6. NOVEMBER 2018 | FRANKFURT AM MAIN
**Klinische Prüfungen mit Medizinprodukten**

7. NOVEMBER 2018 | FRANKFURT AM MAIN
**Nicht-kommerzielle klinische Prüfungen (IITs)**

14. NOVEMBER 2018 | FRANKFURT AM MAIN
**Effiziente Vertragsgestaltung zur Zusammenarbeit mit externen Dienstleistern und Prüfzentren in der Klinischen Forschung**

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

© Gajus/Shutterstock.com

# 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 und
GQMA German Quality Management Association e.V.; gqma@gqma.de,
www.gqma.de

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

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

**Review Board**
Dr. Monika Boos, Weiterstadt
(Kontakt@BoosConsulting.de)
Bernard Brandewiede, Lübeck
(b.brandewiede@amedon.de)
Monika Häring, Heidelberg
(Monika.Haering@rb.com)
Dr. Susanne Kienzle-Horn, Butzbach
(s.kienzle@scratch-pv.com)
Prof. Dr. Frank Andreas Krone, Gottenheim
(frank-andreas.krone@web.de)
Dr. Ines Schöndorf, Buseck
(ines.schoendorf@quercus-consulting.de)
Dr. Christoph Strehl, Neumarkt
(christoph.strehl@bionorica.de)

**Bezieher**
Für Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e.V. (DGPharMed) und der Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e.V. (GPMed), Österreich und der GQMA German Quality Management Association e.V. (GQMA), kostenlos. Für Nichtmitglieder beträgt der jährliche Abopreis 140,–€ 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

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

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

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

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

DGPharMed
Deutsche Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e.V.

GQMA GERMAN QUALITY MANAGEMENT ASSOCIATION E.V.

DGPharMed
Deutsche Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e. V.

# **Werden Sie Mitglied** in einer zukunftsweisenden Gesellschaft!

## Beantragen Sie Ihre Mitgliedschaft …

Werden Sie Mitglied in der Deutschen Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin e. V., einer wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaft mit über 1.400 Mitgliedern aus Pharma-, Biotech- und Medizinprodukte-Unternehmen, Contract Research Organisations (CROs), Forschungsinstituten, Akademia, Klinik und Praxis, Behörden und Kanzleien und anderen Einrichtungen des Gesundheitswesens.

## … und nutzen Sie die Vorteile

- Kostenfreier Bezug des DGPharMed-Journals „pharmazeutische medizin"
- Fortbildungsangebote, die Sie sonst nirgends finden
- Reduzierte Gebühr für die Teilnahme an DGPharMed-Veranstaltungen (Jahreskongress, Tagesveranstaltungen)
- Kostenfreie Teilnahme an regionalen Arbeitskreistreffen
- Gelegenheiten, Ihr berufliches Netzwerk aufzubauen und zu pflegen
- Austausch mit Kollegen und Experten über aktuelle Themen und Trends

## Von Experten – für Experten

Die Entwicklung neuer Arzneimittel und Medizinprodukte ist ein komplexes Feld. Hier treffen Höchstleistungen in der Forschung auf weitreichende und tiefgreifende regulatorische Anforderungen – ein Spannungsfeld voller Herausforderungen und Hürden.

Eine starke Plattform in diesem Spannungsfeld ist die DGPharMed. Sie steht Ihren Mitgliedern zur Seite und unterstützt sie bei der Ausübung ihrer beruflichen Aufgaben und Pflichten. Sie fördert und profiliert die Pharmazeutische Medizin durch die Weiterentwicklung von Kompetenz, Standards und ethischer Integrität dieser Fachdisziplin. Und sie nimmt Einfluss auf die Meinungsbildner und Entscheidungsprozesse im Sinne unserer Mitglieder.

## Gemeinsam lässt sich mehr bewegen!

Werden Sie Mitglied in einer zukunftsweisenden und lebendigen Gesellschaft, die in der Welt der Pharmazeutischen Medizin beachtet, geschätzt und beliebt ist.

Sie finden sich in guter Gesellschaft!

Aufnahmeantrag

## Was ist „pharmazeutische Medizin" überhaupt?

Die Pharmazeutische Medizin ist eine medizinisch-wissenschaftliche Disziplin, die sich zum Wohle der Patienten und des öffentlichen Gesundheitswesens mit der Entdeckung, Erforschung, Entwicklung, Nutzen/Risiko-Bewertung, Zulassung, Überwachung und Sicherheit von Arzneimitteln, Medizinprodukten und biotechnologischen Produkten befasst sowie mit der Information und medizinischen Kommunikation über dieselben.

# Wir holen im Market Access das Beste für Sie heraus

**Unser Nutzenversprechen**

Mit präziser Strategieentwicklung, exzellenten Nutzendossiers und überzeugender Datenpräsentation mit co.spot® holen wir das Beste aus Ihren Daten heraus – für eine erfolgreiche Nutzenbewertung und einen attraktiven Erstattungspreis.

**Jetzt erfahren, wie Sie das Beste herausholen:**

+ 030 440 178–10
+ www.covalue.de

co.value® | Diedenhofer Str. 8 | 10405 Berlin

covalue®