

Niels Eckstein

Arzneimittel – Entwicklung und Zulassung

Für Studium und Praxis

Von Niels Eckstein, Pirmasens

Unter Mitarbeit von

Jürgen Barth, Antje Bock, Yvonne-Beatrice Böhler,
Bianca Bohrer, Susanne Brendler-Schwaab,
Dorothee Dartsch, Harald Enzmann, Maren Flügel,
Bodo Haas, Daniela Kiefer, Nils Lilienthal, Vladlena Pfeifer

2., neu bearbeitete und erweiterte Auflage

Mit 55 Abbildungen und 43 Tabellen

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	V
Vorwort zur 1. Auflage	VI
Inhaltsverzeichnis	VII
Abkürzungsverzeichnis	XV
1 Arzneimittelrecht und beteiligte Institutionen	1
1.1 Regulatorische Umgebung	1
1.1.1 Europäische Gesetzgebung und ihre Wirkung im nationalen Recht der Mitgliedsstaaten	1
1.1.2 Beteiligung der weiteren Länder des Europäischen Wirtschaftsraums	2
1.1.3 Internationale Richtlinien mit Wirkung auf europäisches und nationales Pharmarecht	2
1.1.4 Deutsches Arzneimittelrecht	3
1.2 Beteiligte Institutionen	3
1.2.1 European Medicines Agency (EMA)	3
1.2.2 Nationale Behörden in Deutschland	7
1.2.3 Food and Drug Administration (FDA)	7
1.3 Rechtliche Grundlagen der Zulassungsverfahren	7
1.3.1 Nationales Verfahren	8
1.3.2 Dezentrales Verfahren	8
1.3.3 Zentrales Verfahren	9
1.3.4 Auf dem Weg zur Zulassung – Interaktion mit den Behörden	10
1.3.5 Im Fall der Uneinigkeit	10
1.3.6 Life-Cycle-Management – der Lebensweg einer Zulassung	10
1.3.7 Pharmakovigilanz	11
1.3.8 Paediatric Regulation	13
1.3.9 Arzneimittel für seltene Erkrankungen	14
1.4 Zulassungsbehörden	16
1.4.1 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)	16
1.4.2 Paul-Ehrlich-Institut (PEI)	17
1.4.3 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	18
1.4.4 International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)	18
1.4.5 Food and Drug Administration (FDA)	19
1.4.6 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)	19
1.4.7 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)	19

1.5	Komitees und Arbeitsgruppen der EMA	20
1.5.1	Committee for Orphan Medicinal Products (COMP)	20
1.5.2	Paediatric Committee (PDCO)	21
1.5.3	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)	21
1.5.4	Ausnahme: Koordinierungsgruppe für MRP- und DCP-Verfahren, human	22
2	Zulassungsdossier – Common Technical Document (CTD)	23
2.1	Module des CTD	23
2.2	Modul 1 des CTD	24
2.2.1	Inhaltsverzeichnis	25
2.2.2	Antragsformular	25
2.2.3	Produktbeschriftung, Fachinformation und Gebrauchsinformation ..	26
2.2.4	Expert's Statement and Signature	27
2.2.5	Specific Requirements for Different Types of Applications	27
2.2.6	Environmental Risk Assessment	27
2.2.7	Information related to Pharmacovigilance	27
2.3	Modul 2 des CTD	28
2.3.1	Overview	28
2.3.2	Clinical Summary	28
3	Pharmazeutische Qualität – Modul 3 des CTD	30
3.1	Aufbau des Moduls 3	30
3.1.1	Rubrik S: Wirkstoff	30
3.1.2	Rubrik P: Arzneimittel	31
3.2	Was ist pharmazeutische Qualität?	33
3.3	Synthese	34
3.4	Arzneibuch	34
3.5	Das Active Substance Master File-System	36
3.6	Arzneimittelfälschungen	37
3.6.1	Ursache und Hintergrund	37
3.6.2	Häufig gefälschte Arzneimittelklassen	39
3.6.3	Das GPHF-Minilab und Securpharm	39
3.7	Die Formalpharmazie	40
3.8	Das Prüfpräparat	41
3.9	Bioanalytik	41
3.10	Qualifizierung von Anlagen in GMP-regulierten Bereichen	42
3.10.1	Begriffsbestimmungen mit Praxisbeispielen	42
3.10.2	Geräte- und Anlagenklassifizierung (Impact Assessment zur Qualifizierung)	43

3.10.3	Prospektive und retrospektive Qualifizierung	44
3.10.4	Anforderungen aus Behördensicht und rechtlicher Kontext	55
3.10.5	Qualifizierungsdokumente im Überblick	57
3.10.6	Risikoanalyse	60
3.10.7	Umfassendes QRM-Verfahren	60
3.11	Validierung	68
3.11.1	Die vier Bereiche der Validierung	68
3.11.2	Grundbegriffe der Validierung	69
3.11.3	ECP-Validierung (ECP-Methodenvalidierung)	75
3.11.4	Validierung nach ICH Q2 (R1)	81
3.12	Good Manufacturing Practice – Gute Herstellungspraxis	88
3.12.1	Einführung und Begriffsbestimmung	88
3.12.2	Geltungsbereiche und Ziele der GMP	89
3.12.3	Gesetzliche Grundlagen von GMP	89
3.12.4	Inhalt des GMP-Leitfadens	91
3.12.5	GMP-Inspektionen und Audits	101
3.13	Prospektive Konzepte der pharmazeutischen Qualitätssicherung: Einführung in das Design of Experiments (DoE)	102
3.13.1	Begriffsbestimmungen	103
3.13.2	DoE: Zielsetzung	104
3.14	Pharmalogistik	107
3.14.1	Good Distribution Practice – Gute Vertriebspraxis	107
3.14.2	Good Storage Practice (GSP) – Gute Lagerungspraxis	112
3.14.3	Kühlketten-Logistik	114
3.14.4	BTM-Logistik	116
3.14.5	Drug Shortage – Lieferengpässe bei Arzneimitteln	118
4	Präklinische Studien – Modul 4 des CTD	120
4.1	Regulatorisch erforderliche präklinische Studien	120
4.1.1	Pharmakologische In-vitro- und In-vivo-Studien	121
4.1.2	Sicherheitspharmakologische Studien	122
4.1.3	Pharmakokinetische Studien	123
4.1.4	Toxikologische In-vitro- und In-vivo-Studien	124
4.2	Dosisfindung für First-in-human-Phase-I-Studien	127
5	Klinische Prüfung von Arzneimitteln – Modul 5 des CTD	130
5.1	Voraussetzungen für klinische Studien	131
5.2	Probandenversicherung	131
5.3	Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD)	132

5.4	Sponsor und verantwortliche Prüfer	133
5.5	Rechtliche Rahmenbedingungen für Teilnehmer an klinischen Studien	133
5.6	Genehmigungsverfahren bei der zuständigen Bundesoberbehörde	135
5.7	Prüfplan	136
5.8	Prüfpräparat nach GMP	138
5.9	Die Formalpharmazie	139
5.9.1	Kennzeichnung von Fertigarzneimitteln im Vergleich zu Prüfpräparaten: §10 AMG vs. §5 GCP-V	139
5.9.2	Kennzeichnung des zugelassenen Prüfpräparats – Sonderfall Handelsware	143
5.9.3	Prüfpräparat	143
5.9.4	Herstellung von Prüfpräparaten	144
5.10	Good-Clinical-Practice-Leitlinie der ICH und Best Practice: Arbeiten nach GxP	145
5.11	GCP-Inspektionen	146
5.12	Declaration of Helsinki und die Ethikkommission	146
5.13	Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)	148
5.14	Phasen der klinischen Prüfung	149
5.15	Studienarten	152
5.16	Ein- und Ausschlusskriterien bei interventionellen klinischen Studien	156
5.16.1	Einschlusskriterien (Inclusion Criteria)	156
5.16.2	Ausschlusskriterien (Exclusion Criteria)	156
5.17	Dokumentation und Management von Nebenwirkungen in klinischen Studien	158
5.18	Studiendesign	160
5.19	Endpunkte in klinischen Studien	163
5.20	Dropout und Withdrawals	164
5.21	Umgang mit fehlenden Werten (Missing Values)	165
5.22	Confounder und Bias	165
5.23	Stratifizierung von Patientenkollektiven	166
5.24	Kurzer Exkurs: evidenzbasierte Medizin und Pharmazie	167
5.24.1	Grundlagen der klinischen Evidenz	167
5.24.2	Was versteht man unter klinischer Evidenz?	168
5.24.3	Was kann klinische Evidenz leisten?	169
5.24.4	Was kann klinische Evidenz nicht leisten?	170

5.24.5	Entwicklung der evidenzbasierten Medizin	170
5.24.6	Wer profitiert von evidenzbasierter Medizin?	173
5.25	Biowaiver und Extrapolation klinischer Daten	175
5.26	Biostatistik, kurz und knapp	176
5.26.1	Mittel-, Zentral-, Modalwert	177
5.26.2	Streuung	178
5.26.3	Häufigkeit	178
5.26.4	Intervention und Effekt	179
5.26.5	Genauigkeit eines Studienergebnisses	181
5.26.6	Konzepte	181
6	Dossievorbereitung und Zulassungsarten	183
6.1	Abgrenzung der Begriffe	183
6.1.1	Registrierung homöopathischer Arzneimittel	183
6.1.2	Zulassung von Human- und Veterinärarzneimitteln	184
6.2	Vorbereitung eines Zulassungsantrags	185
6.2.1	Medical Writing	185
6.2.2	Leitlinien	186
6.2.3	Leitlinien im regulatorischen Bereich	186
6.2.4	Notice to Applicants (NtA)	187
6.2.5	Scientific Advice (SA)	187
6.3	Zulassungsarten	188
6.3.1	Nationale Zulassungsverfahren	188
6.3.2	Das zentrale Zulassungsverfahren	189
6.3.3	Mutual Recognition Procedure (MRP)	192
6.3.4	Dezentrales Verfahren (Decentralized Procedure, DCP)	192
6.3.5	Conditional Marketing Authorisation (CMA)	193
6.3.6	Marketing Authorisation under Exceptional Circumstances	194
6.3.7	Clock Stop	196
6.3.8	Parallelimporte, vereinfachtes Zulassungsverfahren	196
6.3.9	Anwendung eines Arzneimittels außerhalb der Zulassung	198
6.3.10	Generika-Zulassungen	199
6.3.11	Zulassung von Biosimilars	201
6.3.12	Arzneimittel gegen seltene Erkrankungen	206
6.3.13	Standardzulassungen	210
6.3.14	Sunset Clause	211
6.3.15	Versagen der Zulassung	211
6.3.16	Gefährdungshaftung für Arzneimittel	212
6.3.17	Arzneimittelentwicklung und -zulassung in den USA	214

7	Marktzulassung von Medizinprodukten	218
7.1	Klassifizierung	218
7.2	Zertifizierung	221
7.3	Regulatorische Rahmenbedingungen für Arzneimittel und Medizinprodukte	224
7.4	Vigilanz-Verfahren	226
7.5	Ist eine Angleichung des regulatorischen Umfelds von Medizin- produkten an Arzneimittel sinnvoll und durchführbar?	228
7.5.1	Regulatorische Situation von Arzneimitteln und Medizinprodukten	228
7.5.2	Unterschiedliche Klassifizierung und Zulassungsverfahren	228
7.5.3	Vorschläge für regulatorische Anpassungen bei Medizinprodukten..	228
8	Lebenszyklus eines Arzneimittels nach der Markteinführung	230
8.1	Aufgabe der Pharmakovigilanz	230
8.2	Das Spontanmeldesystem	231
8.3	Der Periodic Safety-Update Report (PSUR)	234
8.4	Das Signalmanagement	236
8.5	Der Risk-Management-Plan (RMP)	237
8.6	Schulungsmaterialien	238
8.7	Studien und Register zur Arzneimittelsicherheit	238
8.8	Das Stufenplanverfahren	239
8.9	Das Risikoverfahren der Europäischen Union	243
8.10	Änderungsanzeigen (Variations und Extensions)	245
8.11	Verlängerung der Zulassung (Renewal)	246
8.12	Das Pharmakovigilanzsystem	247
9	Frühe Nutzenbewertung nach AMNOG	248
9.1	GKV-Arzneimittelmarkt	248
9.2	Marktzugang neuer Arzneimittel	250
9.3	Regelungskontext und Prozess	251
9.4	Bewertung des Zusatznutzens	253
9.5	Anforderungen an das Dossier	255
9.5.1	Systematische Übersicht (Systematic Review)	255
9.6	Bewertung des Dossiers	258
9.7	Beratung durch den G-BA	259
9.8	Arzneimittelbewertung und -erstattung in Großbritannien	259

9.9	Bisherige Erfahrungen und Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung	260
9.10	GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz (AMVSG)	260
10	Gesundheitswirtschaft im Pharmasektor	262
10.1	Arzneimittelinformation	262
10.1.1	Primär-, Sekundär- und Tertiärliteratur	262
10.1.2	Medizinische Leitlinien.....	264
10.1.3	Seriosität von Arzneimittelinformationen	265
10.1.4	Arzneimittelbezogene Informationen aus dem Internet	266
10.2	Medikamente in der stationären Abrechnung	267
10.2.1	Erlösmanagement von Arzneimitteln	267
10.2.2	Fallpauschalen	268
10.3	Customer Relationship Management (CRM)	272
10.3.1	Aufbau des CRM	273
10.3.2	Problemfelder und Kritik des CRM.....	275
10.3.3	CRM im Pharmamarkt	275
10.4	Prozess- und Projektmanagement	276
10.4.1	Prozessmanagement	276
10.4.2	Projektmanagement.....	282
	Literatur	287
	Glossar	291
	ICH-Guidelines	295
	Sachregister	305
	Die Autoren	317