

Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	v
Abkürzungsverzeichnis	xv
1 Arzneimittelrecht.....	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 Wirtschaftsraumes.....	2
1.1.3 Internationale Richtlinien mit Wirkung im europäischen und nationalen Pharmarecht.....	2
1.1.4 Deutsches Arzneimittelrecht.....	3
 1.2 Beteiligte Institutionen	4
1.2.1 European Medicines Agency (EMA).....	4
1.2.2 Nationale Behörden in Deutschland	5
1.2.3 United States Food and Drug Administration (US FDA)	5
 1.3 Rechtliche Grundlagen der Zulassungsverfahren	5
1.3.1 National	6
1.3.2 Dezentral	6
1.3.3 Zentral	7
1.3.4 Auf dem Weg zur Zulassung – Interaktion mit den Behörden	8
1.3.5 Im Falle der Uneinigkeit.....	8
1.3.6 Life Cycle Management – der Lebensweg einer Zulassung	8
 1.4 Besondere/Zusätzliche Anforderungen/Aspekte	9
1.4.1 Pharmakovigilanz	9
1.4.2 Paediatric Regulation	11
1.4.3 Arzneimittel für seltene Erkrankungen	12
2 Beteiligte Institutionen	15
 2.1 Die European Medicines Agency, EMA (früher EMeA).....	15
 2.2 Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)	15
 2.3 Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI).....	17
 2.4 Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	17
 2.5 Die International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)	18

2.6	Die Food and Drug Administration (FDA)	18
2.7	Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)	19
3	Das Zulassungsdossier: Common Technical Document.....	20
3.1	Bestandteile des Moduls 1	22
3.1.1	Inhaltsverzeichnis.....	22
3.1.2	Antragsformular.....	22
3.1.3	Produktbeschriftung, Fachinformation und Gebrauchsinformation	23
3.1.4	Expert's Statement and Signature	24
3.1.5	Specific Requirements for different Types of Applications.....	24
3.1.6	Environmental Risk Assessment.....	24
3.1.7	Information related to Pharmacovigilance	24
3.2	Das Modul 2 des CTD – Overviews and Summaries	25
3.2.1	Der Overview.....	25
3.2.2	Die Clinical Summary.....	25
4	Modul 3 des CTD: die pharmazeutische Qualität	27
4.1	Aufbau des Moduls 3.....	27
4.1.1	Rubrik S: der Wirkstoff	27
4.1.2	Rubrik P: das Arzneimittel	28
4.2	Was ist pharmazeutische Qualität?	30
4.3	Die Synthese	31
4.4	Das Arzneibuch.....	31
4.4.1	Die Arzneibuchmonographie	32
4.4.2	Aufbau einer Monographie	33
4.4.3	Prüfung auf Identität	34
4.4.4	Prüfung auf Reinheit.....	34
4.4.5	Gehaltsbestimmung	35
4.4.6	Lagerung	36
4.4.7	Verunreinigungen (<i>Impurities and Degradation Products</i>)	36
4.5	Das Active Substance Master File-System.....	37
4.6	Arzneimittelfälschungen.....	38
4.6.1	Ursache und Hintergrund von Arzneimittelfälschungen	38
4.6.2	Häufig gefälschte Arzneimittelklassen.....	40
4.6.3	Spektakuläre Fälle von Arzneimittelfälschungen – das GPHF-Minilab	40
4.7	Die Formalpharmazie	41
4.7.1	§ 10 Kennzeichnung.....	41

4.8	Das Prüfpräparat	42
4.9	Bioanalytik	42
5	Modul 4 des CTD: präklinische Studien: Pharmakodynamik, Pharmakokinetik und Toxikologie	44
5.1	Regulatorisch erforderliche präklinische Studien	44
5.1.1	Pharmakologische In- vitro- und In- vivo-Studien	45
5.1.2	Sicherheitspharmakologische Studien.....	47
5.1.3	Pharmakokinetische Studien	47
5.1.4	Toxikologische In- vitro- und In- vivo-Studien	49
5.2	Dosisfindung für First-in-human Phase I-Studien	51
6	Modul 5 des CTD: Klinische Prüfung von Arzneimitteln	54
6.1	Voraussetzungen für klinische Studien	55
6.2	Probandenversicherung.....	56
6.3	Das Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD).....	56
6.4	Der Sponsor	57
6.5	Der verantwortliche Prüfer	57
6.6	Rechtliche Rahmenbedingungen für Teilnehmer an klinischen Studien.....	58
6.7	Das Genehmigungsverfahren bei der zuständigen Bundesoberbehörde	59
6.8	Der Prüfplan	60
6.9	Das Prüfpräparat nach GMP	62
6.10	Die Good Clinical Practice-Leitlinie der ICH	63
6.11	„Best Practice“: Arbeiten nach GxP.....	64
6.12	GCP-Inspektionen	65
6.13	Declaration of Helsinki	65
6.14	Ethikkommission	66
6.15	Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)	67
6.16	Phase 0	67
6.17	Phase I	68
6.17.1	Besondere Anforderungen an Phase-I-Studien	68
6.17.2	Kombinierte Phase I/II	69

Inhaltsverzeichnis

6.18	Phase II.....	69
6.19	Phase III.....	70
6.20	Phase IV.....	70
6.21	Anwendungsbeobachtungen	71
6.22	Wissenschaftsinitiierte Studien.....	72
6.23	Kohortenstudien.....	72
6.24	Fall-Kontroll-Studien.....	73
6.25	Registerstudien	73
6.26	Case Study (Einzelfalldarstellung).....	74
6.27	Querschnittsstudien.....	74
6.28	Systematischer Review	75
6.29	Meta-Analyse.....	76
6.30	Ein- und Ausschlusskriterien bei interventionellen klinischen Studien.....	76
6.30.1	Inclusion Criteria.....	76
6.30.2	Exclusion criteria.....	77
6.31	Dokumentation und Management von Nebenwirkungen in klinischen Studien	78
6.31.1	Narratives bei SAEs in klinischen Prüfungen.....	79
6.32	Studiendesign	80
6.33	Endpunkte in klinischen Studien	84
6.34	Dropout und Withdrawals	84
6.35	Umgang mit fehlenden Werten (Missing Values)	85
6.36	Confounder und Bias.....	86
6.37	Stratifizierung von Patientenkollektiven.....	87
6.38	Evidenzbasierte Medizin	88
6.39	Evidenzbasierte Pharmazie.....	89
6.40	Biowaiver und Extrapolation klinischer Daten.....	90
6.41	Biostatistik – so wenig wie möglich, aber so viel wie nötig.....	91
6.41.1	Maße für die Lage.....	91
6.41.2	Maße für die Streuung	92
6.41.3	Häufigkeitsmaße.....	93
6.41.4	Maße für die Assoziation zwischen Intervention und Effekt.....	93

6.41.5 Maße für die Genauigkeit eines Studienergebnisses	95
6.41.6 Konzepte	96
7 Vorbereitung des Dossiers	98
7.1 Abgrenzung der Begriffe	98
7.1.1 Registrierung homöopathischer Arzneimittel	98
7.1.2 Zulassung von Humanarzneimitteln	98
7.2 Vorbereitung eines Zulassungsantrags.....	99
7.2.1 Medical Writing	100
7.2.2 Leitlinien	100
7.2.3 Leitlinien im regulatorischen Bereich.....	101
7.2.4 Die Notice to Applicants (NtA)	101
7.2.5 Scientific Advice.....	102
8 Arten der Arzneimittel-Zulassung	103
8.1 Nationale Zulassungsverfahren.....	103
8.2 Das zentrale Zulassungsverfahren (<i>Centralized Procedure, CP</i>)	104
8.2.1 Ablauf eines CP-Verfahrens.....	105
8.3 Mutual Recognition Procedure (MRP)	105
8.4 Dezentrales Verfahren (<i>Decentralized Procedure, DCP</i>)	107
8.5 Conditional Marketing Authorisation	108
8.6 Marketing Authorisation under Exceptional Circumstances.....	109
8.7 Clock Stop.....	110
8.8 Parallelimporte.....	111
8.9 Anwendung eines Arzneimittels außerhalb der Zulassung	112
8.9.1 Off-Label-Use	112
8.9.2 Compassionate Use.....	113
8.10 Generika	113
8.11 Hybrid-Anträge.....	114
8.12 Biosimilars	115
8.12.1 Der Markt für Biosimilars	116
8.13 Standardzulassungen.....	116
8.14 Sunset Clause	117
8.15 Versagen der Zulassung	117
8.15.1 Versagung in der ersten Phase der Prüfung der Unterlagen	118
8.15.2 Versagung in der zweiten Phase der Prüfung der Unterlagen (mit Mitteilung eines versagungsrelevanten Mangels)	118

8.16	Gefährdungshaftung für Arzneimittel	119
9	Marktzulassung von Medizinprodukten	121
9.1	Klassifizierung von Medizinprodukten	121
9.2	Zertifizierung von Medizinprodukten.....	123
9.3	Vergleich der regulatorischen Rahmenbedingungen für Arzneimittel und Medizinprodukte.....	127
9.4	Vergleich der Vigilanz-Verfahren von Arzneimitteln und Medizinprodukten.....	128
9.5	Ein Ausblick in den Medizinprodukte-Sektor	130
10	Committees und Working Groups der EMA und ihre Aufgaben.....	133
10.1	Committee for Medicinal Products for Human Use	135
10.2	Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) und Orphan Drug Status.....	135
10.3	Das Paediatric Committee.....	136
10.4	Das Committee for Advanced Therapies	137
10.5	Die Ausnahme: Koordinierungsgruppe für MRP- und DCP-Verfahren – human	137
11	Lebenszyklus eines Arzneimittels nach der Markteinführung	138
11.1	Aufgabe der Pharmakovigilanz.....	138
11.2	Das Spontanmeldesystem.....	139
11.3	Der Periodic Safety Update Report (PSUR)	142
11.4	Risk Management Plan (RMP)	142
11.5	Pharmakovigilanzzentren	143
11.6	Studien zur Arzneimittelsicherheit	143
11.7	Das Stufenplanverfahren.....	144
11.8	Das Risikoverfahren der Europäischen Union	148
11.9	Änderungsanzeigen (Variations)	150
11.10	Die Verlängerung der Zulassung (Renewal).....	150
12	Die frühe Nutzenbewertung nach AMNOG	152
12.1	Der GKV-Arzneimittelmarkt	152

12.2	Marktzugang für Arzneimittelinnovationen	153
12.3	Frühe Nutzenbewertung nach dem AMNOG	155
12.4	Die Arzneimittel-Nutzen-Verordnung	157
12.5	Die Änderung der G-BA-Verfahrensordnung	158
12.6	Bewertung des Zusatznutzens	159
12.7	Vergleich zum Health Technology Assessment in Großbritannien	161
12.8	Datenqualität	161
12.9	Erstattungsfähigkeit	162
13	Gesundheitswirtschaft im Pharmasektor	164
13.1	Arzneimittelinformation	164
13.1.1	Primär-, Sekundär- und Tertiärliteratur	164
13.1.2	Medizinische Leitlinien	166
13.2	Klassifizierung von Leitlinien	166
13.2.1	Seriosität von Arzneimittelinformationen	167
13.2.2	Arzneimittel-bezogene Informationen aus dem Internet	167
13.3	Medikamente in der stationären Abrechnung	169
13.3.1	Erlösmanagement von Arzneimitteln	169
13.3.2	Einführung von Fallpauschalen	170
13.3.3	Erlösberechnung	171
13.3.4	Inhaltlicher Aufbau von Fallpauschalen	171
13.3.5	Formaler Aufbau von Fallpauschalen	172
13.3.6	Zusatzentgelte	173
13.4	Customer Relationship Management	174
13.4.1	Aufbau des CRM	174
13.4.2	Problemfelder und Kritik des CRM	177
13.4.3	CRM im Pharmamarkt	177
13.5	Prozess- und Projektmanagement im Pharmasektor und angrenzenden Bereichen	178
13.5.1	Prozessmanagement	178
13.5.2	Projektmanagement	184
Literatur		189
Glossar		192
Sachregister		196
Die Autoren		203