

## Inhaltsverzeichnis

<b>Vorwort</b> .....	<b>V</b>
<b>Vorwort zur 1. Auflage</b> .....	<b>VI</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>VII</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>XV</b>
<b>1 Arzneimittelrecht und beteiligte Institutionen</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Regulatorische Umgebung</b> .....	<b>1</b>
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
<b>1.2 Beteiligte Institutionen</b> .....	<b>3</b>
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
<b>1.3 Rechtliche Grundlagen der Zulassungsverfahren</b> .....	<b>7</b>
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
<b>1.4 Zulassungsbehörden</b> .....	<b>16</b>
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

<b>1.5</b>	<b>Komitees und Arbeitsgruppen der EMA .....</b>	<b>20</b>
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
<b>2</b>	<b>Zulassungsdossier – Common Technical Document (CTD) ....</b>	<b>23</b>
<b>2.1</b>	<b>Module des CTD .....</b>	<b>23</b>
<b>2.2</b>	<b>Modul 1 des CTD .....</b>	<b>24</b>
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
<b>2.3</b>	<b>Modul 2 des CTD .....</b>	<b>28</b>
2.3.1	Overview .....	28
2.3.2	Clinical Summary .....	28
<b>3</b>	<b>Pharmazeutische Qualität – Modul 3 des CTD .....</b>	<b>30</b>
<b>3.1</b>	<b>Aufbau des Moduls 3 .....</b>	<b>30</b>
3.1.1	Rubrik S: Wirkstoff .....	30
3.1.2	Rubrik P: Arzneimittel .....	31
<b>3.2</b>	<b>Was ist pharmazeutische Qualität? .....</b>	<b>33</b>
<b>3.3</b>	<b>Synthese .....</b>	<b>34</b>
<b>3.4</b>	<b>Arzneibuch .....</b>	<b>34</b>
<b>3.5</b>	<b>Das Active Substance Master File-System .....</b>	<b>36</b>
<b>3.6</b>	<b>Arzneimittelfälschungen .....</b>	<b>37</b>
3.6.1	Ursache und Hintergrund .....	37
3.6.2	Häufig gefälschte Arzneimittelklassen .....	39
3.6.3	Das GPHF-Minilab und Securpharm .....	39
<b>3.7</b>	<b>Die Formalpharmazie .....</b>	<b>40</b>
<b>3.8</b>	<b>Das Prüfpräparat .....</b>	<b>41</b>
<b>3.9</b>	<b>Bioanalytik .....</b>	<b>41</b>
<b>3.10</b>	<b>Qualifizierung von Anlagen in GMP-regulierten Bereichen .....</b>	<b>42</b>
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
<b>3.11 Validierung .....</b>	<b>68</b>
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
<b>3.12 Good Manufacturing Practice – Gute Herstellungspraxis .....</b>	<b>88</b>
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
<b>3.13 Prospektive Konzepte der pharmazeutischen Qualitätssicherung: Einführung in das Design of Experiments (DoE) .....</b>	<b>102</b>
3.13.1 Begriffsbestimmungen .....	103
3.13.2 DoE: Zielsetzung .....	104
<b>3.14 Pharmalogistik .....</b>	<b>107</b>
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
<b>4 Präklinische Studien – Modul 4 des CTD .....</b>	<b>120</b>
<b>4.1 Regulatorisch erforderliche präklinische Studien .....</b>	<b>120</b>
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
<b>4.2 Dosisfindung für First-in-human-Phase-I-Studien .....</b>	<b>127</b>
<b>5 Klinische Prüfung von Arzneimitteln – Modul 5 des CTD .....</b>	<b>130</b>
<b>5.1 Voraussetzungen für klinische Studien .....</b>	<b>131</b>
<b>5.2 Probandenversicherung .....</b>	<b>131</b>
<b>5.3 Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD) .....</b>	<b>132</b>

<b>5.4</b>	<b>Sponsor und verantwortliche Prüfer</b>	<b>133</b>
<b>5.5</b>	<b>Rechtliche Rahmenbedingungen für Teilnehmer an klinischen Studien</b>	<b>133</b>
<b>5.6</b>	<b>Genehmigungsverfahren bei der zuständigen Bundesoberbehörde</b>	<b>135</b>
<b>5.7</b>	<b>Prüfplan</b>	<b>136</b>
<b>5.8</b>	<b>Prüfpräparat nach GMP</b>	<b>138</b>
<b>5.9</b>	<b>Die Formalpharmazie</b>	<b>139</b>
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
<b>5.10</b>	<b>Good-Clinical-Practice-Leitlinie der ICH und Best Practice: Arbeiten nach GxP</b>	<b>145</b>
<b>5.11</b>	<b>GCP-Inspektionen</b>	<b>146</b>
<b>5.12</b>	<b>Declaration of Helsinki und die Ethikkommission</b>	<b>146</b>
<b>5.13</b>	<b>Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)</b>	<b>148</b>
<b>5.14</b>	<b>Phasen der klinischen Prüfung</b>	<b>149</b>
<b>5.15</b>	<b>Studienarten</b>	<b>152</b>
<b>5.16</b>	<b>Ein- und Ausschlusskriterien bei interventionellen klinischen Studien</b>	<b>156</b>
5.16.1	Einschlusskriterien (Inclusion Criteria)	156
5.16.2	Ausschlusskriterien (Exclusion Criteria)	156
<b>5.17</b>	<b>Dokumentation und Management von Nebenwirkungen in klinischen Studien</b>	<b>158</b>
<b>5.18</b>	<b>Studiendesign</b>	<b>160</b>
<b>5.19</b>	<b>Endpunkte in klinischen Studien</b>	<b>163</b>
<b>5.20</b>	<b>Dropout und Withdrawals</b>	<b>164</b>
<b>5.21</b>	<b>Umgang mit fehlenden Werten (Missing Values)</b>	<b>165</b>
<b>5.22</b>	<b>Confounder und Bias</b>	<b>165</b>
<b>5.23</b>	<b>Stratifizierung von Patientenkollektiven</b>	<b>166</b>
<b>5.24</b>	<b>Kurzer Exkurs: evidenzbasierte Medizin und Pharmazie</b>	<b>167</b>
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
<b>5.25</b>	<b>Biowaiver und Extrapolation klinischer Daten.....</b>	<b>175</b>
<b>5.26</b>	<b>Biostatistik, kurz und knapp .....</b>	<b>176</b>
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
<b>6</b>	<b>Dossiervorbereitung und Zulassungsarten.....</b>	<b>183</b>
<b>6.1</b>	<b>Abgrenzung der Begriffe .....</b>	<b>183</b>
6.1.1	Registrierung homöopathischer Arzneimittel .....	183
6.1.2	Zulassung von Human- und Veterinärarzneimitteln.....	184
<b>6.2</b>	<b>Vorbereitung eines Zulassungsantrags .....</b>	<b>185</b>
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
<b>6.3</b>	<b>Zulassungsarten .....</b>	<b>188</b>
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

<b>7</b>	<b>Marktzulassung von Medizinprodukten .....</b>	<b>218</b>
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 Medizinprodukten 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
<b>8</b>	<b>Lebenszyklus eines Arzneimittels nach der Markteinführung .....</b>	<b>230</b>
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
<b>9</b>	<b>Frühe Nutzenbewertung nach AMNOG .....</b>	<b>248</b>
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

<b>9.9</b>	<b>Bisherige Erfahrungen und Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung</b>	<b>260</b>
<b>9.10</b>	<b>GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetz (AMVSG)</b>	<b>260</b>
<b>10</b>	<b>Gesundheitswirtschaft im Pharmasektor</b>	<b>262</b>
<b>10.1</b>	<b>Arzneimittelinformation</b>	<b>262</b>
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
<b>10.2</b>	<b>Medikamente in der stationären Abrechnung</b>	<b>267</b>
10.2.1	Erlösmanagement von Arzneimitteln	267
10.2.2	Fallpauschalen	268
<b>10.3</b>	<b>Customer Relationship Management (CRM)</b>	<b>272</b>
10.3.1	Aufbau des CRM	273
10.3.2	Problemfelder und Kritik des CRM	275
10.3.3	CRM im Pharmamarkt	275
<b>10.4</b>	<b>Prozess- und Projektmanagement</b>	<b>276</b>
10.4.1	Prozessmanagement	276
10.4.2	Projektmanagement	282
<b>Literatur</b>		<b>287</b>
<b>Glossar</b>		<b>291</b>
<b>ICH-Guidelines</b>		<b>295</b>
<b>Sachregister</b>		<b>305</b>
<b>Die Autoren</b>		<b>317</b>